

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 23 日 (23.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/080966 A1(51) 国際特許分類: C07D 211/46, 211/74,  
211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72,  
241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12,  
413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45,  
31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/001 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山  
史朗 (SHIBAYAMA,Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県  
つくば市 和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003333

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 12 日 (12.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-70347 2003 年 3 月 14 日 (14.03.2003) JP  
特願 2003-385683  
2003 年 11 月 14 日 (14.11.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

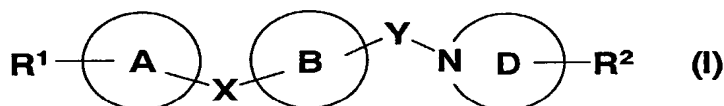
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西澤 玲奈  
(NISHIZAWA,Rena) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島  
郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式  
会社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA,Yoshikazu)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 14 番 6 号 セルバ人形  
町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE  
ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative  
colitis, etc.), immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation, immunosuppression, psoriasis, mul-  
tiple sclerosis, etc.), infection with human immunodeficiency virus (acquired immunodeficiency syndrome, etc.), allergic diseases  
(atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), ischemic reperfusion  
injury, acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis and so on.(57) Abstract: A compound represented  
by the following general formula (I), its  
salt, solvates thereof or prodrugs thereof:  
(I) (wherein each symbol is as defined in  
the description.) The compounds repre-  
sented by the general formula (I) are use-  
ful in preventing and/or treating various

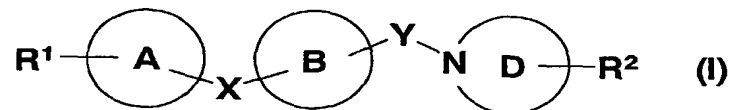
[続葉有]

WO 2004/080966 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

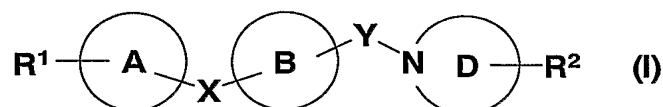
一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

## 5 技術分野

本発明は、(1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、および(2)一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを有効成分として含有するCCR5に起因する疾患の治療および/または予防剤に関する。

## 背景技術

15 ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わる

20 と考えられている。血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要

不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、A G M領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髓での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髓から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$  T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髓より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。また、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

ヒト免疫不全ウイルス（以下、H I Vと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（A I D S）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるC D 4陽性細胞にH I Vの感染が一度成立すると、H I Vは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるH I Vの増殖抑制、（２）



免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

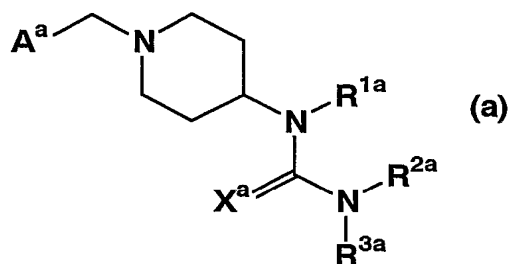
H I Vは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白C D 4を利用することは、1985 年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。C D 4分子は4 3 3個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、C D 4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるC D 4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

R A N T E S、M I P - 1  $\alpha$ 、M I P - 1  $\beta$ の受容体であるC C R 5は、マクロファージ指向性（R 5）H I Vが感染する際に利用されることが発見された（Science, 272, 1955 (1996)）。

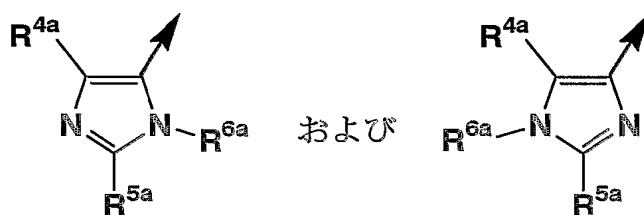
従って、H I VとC C R 5を奪い合うことのできるもの、あるいはH I Vウイルスに結合し、該ウイルスがC C R 5に結合できない状態にさせるものは、H I V感染阻害剤となり得るはずである。

以上から、C C R 5受容体は、炎症、免疫疾患またはH I V感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

一般式 (a)

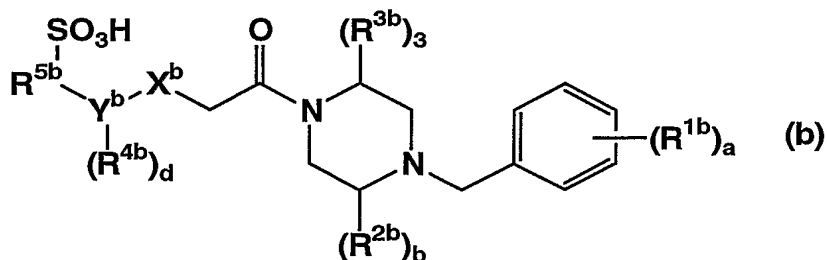


(式中、 $R^{1a}$ は水素原子、C 1～12アルキルを表わし、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～12アルキルを表わし、 $X^a$ は窒素原子  
5 または酸素原子を表わし、 $A^a$ は



(式中、 $R^{4a}$ は水素原子、C 1～12アルキル、C 3～8シクロアルキル、  
アリール、置換されたアリール、アリール-C(=O)-、アリール-CH  
(OH)-を表わし、 $R^{5a}$ は水素原子、C 1～12アルキル、C 1～4アル  
10 コキシ、ハロゲン、CORを表わし、 $R^{6a}$ は水素原子、C 1～12アルキル、  
置換されたC 1～4アルキルを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜  
粋したものである。)で示されるアミノピペリジン誘導体がケモカイン受容  
体阻害剤として有用である旨の報告がある(WO02/79186 参照。)

また、一般式 (b)

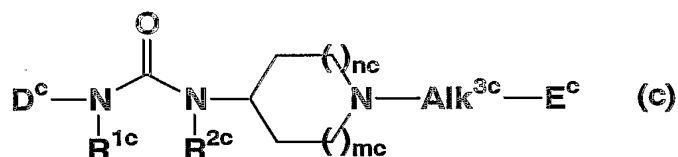


で示されるスルホン酸誘導体がCCR1受容体の選択的アンタゴニストであることが開示されている（WO02/102787 参照）。

さらに、CCR5アンタゴニストとして、1-(4-ピリジル)-ピペラジン誘導体が開示されている（米国特許第 6,391,865 号明細書参照）。

- 5 一方、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの薬理的に許容される塩が、ケモカイン/ケモカイン受容体（CCR）の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、
- 10 腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療として有用であることが報告されている（WO01/40227 号参照。）。

- 15 また、一般式（c）



- （式中、mcおよびncは同一または異なって、それぞれ0、または1～2の整数を、Alk<sup>3c</sup>は結合手、または直鎖または分枝鎖のC1～6アルキレンを、R<sup>1c</sup>およびR<sup>2c</sup>は同一または異なって、水素原子または直鎖または分枝鎖のC1～6アルキルを、D<sup>c</sup>は置換されていてもよい芳香環または複素芳香環を、E<sup>c</sup>は置換されていてもよいC7～10シクロアルキル、C7～10シクロアルキレン、またはC7～10多環式脂肪族基を表わす。）で示される化合物がCXCR3調節剤であることが記載されている（WO03/070242 号参照）。
- 20

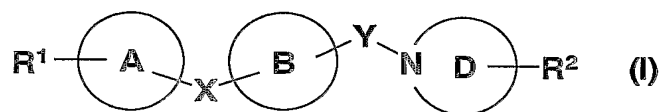
## 発明の開示

CCR5受容体を制御する化合物は、CCR5受容体に関与する疾患の予防および治療剤は医薬品として有用であり、安全なCCR5制御薬、特にCCR5拮抗薬の開発が切望されている。

本発明者らは、CCR5受容体に特異的に結合し、制御する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

### 1. 一般式(I)



(式中、 $R^1$ は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3~15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3~15員含窒素複素環を表わし、 $R^2$ は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3~15員複素環基、または(8)  $=N-OR^6$  ( $R^6$ は、水素原子またはC1~4アルキルを表わす。)を表わす。)

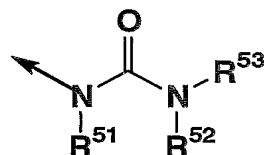
で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

2.  $R^1$ が保護されていてもよい酸性基である前記1記載の化合物、

3. 酸性基がカルボキシ、またはスルホンアミドである前記2記載の化合

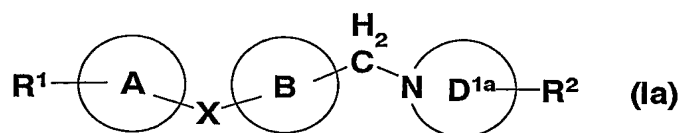
物、

4. XおよびYがそれぞれ独立して、結合手、または(1)  $-CR^7R^8-$ 、  
(2)  $-NR^9-$ 、(3)  $-CO-$ 、(4)  $-O-$ 、(5)  $-S-$ 、(6)  $-SO-$ 、  
(7)  $-SO_2-$ 、(8)  $-C(=N-OR^{10})-$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル、 $-OR^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $R^9$ は、水素原子、C 1～4 アルキル、またはフェニルを表わし、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) から選ばれる2価基である前記1記載の化合物、
5. Xが結合手、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である前記4記載の化合物、
- 10 6. YがC 1～3 アルキレンである前記1記載の化合物、
7. 環Dが、さらに置換基を有していてもよい5～10員含窒素複素環である前記1記載の化合物、
8. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5～10員同素環または複素環である前記1記載の化合物、
- 15 9. 環Aおよび環Bが、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香族環である前記1記載の化合物、
10.  $R^2$ が



- (式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ および $R^{53}$ はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、  
(3) 置換基を有していてもよい3～15員複素環基、(4) 置換基を有していてもよいC 1～4 アルコキシ基、(5) 置換基を有していてもよいフェノキシ基または(6) 置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。) である前記1記載の化合物、

## 1 1. 一般式 (Ia)



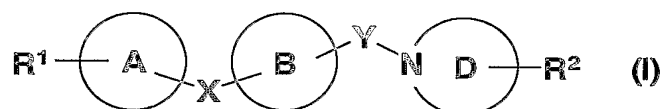
(式中、環D<sup>1a</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は前記1の記載と同じ意味を表わす。)

5 前記1記載の化合物、

- 1 2. (1) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- (2) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (6-メチル-3-ピリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 10 (3) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 15 (4) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- (5) 3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンズアミド、
- 20 (6) N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (フェニル) アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド、
- (7) 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フ

- エノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ]  
-2-フルオロベンズアミド、
- (8) 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェ  
エノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ]  
5 -2, 4-ジフルオロベンズアミド、
- (9) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-シアノ-4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェ  
エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、および
- (10) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロキシシクロヘキシ  
10 ル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェ  
エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミドおよび N- {4- [4- ( {4- [ { (4  
-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-4-イ  
ルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェエノキシ] フェニル}  
メタンスルホンアミドからなる群から選ばれる前記1記載の化合物、
- 15 13. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶  
媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなるCCR5制御剤、
14. CCR5拮抗剤である前記13記載のCCR5制御剤、
15. CCR5が関与する疾患の治療および/または予防剤である前記1  
3記載のCCR5制御剤、
- 20 16. CCR5が関与する疾患がヒト免疫不全ウイルス感染症である前記  
15記載のCCR5制御剤、
17. ヒト免疫不全ウイルス感染症が後天性免疫不全症候群である前記1  
6記載のCCR5制御剤、
18. CCR5が関与する疾患が免疫疾患である前記15記載のCCR5  
25 制御剤、
19. 免疫疾患が移植臓器拒絶反応である前記18記載のCCR5制御剤、

20. C C R 5 が関与する疾患が炎症性疾患である前記 1 5 記載の C C R 5 制御剤、
21. 炎症性疾患が喘息である前記 2 0 記載の C C R 5 制御剤、
22. 請求項 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる、ヒト免疫不全ウイルス感染症、免疫疾患または炎症性疾患予防および／または治療剤、
23. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
24. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、C C R 2 拮抗薬、C C R 3 拮抗薬、C C R 4 拮抗薬、C C R 5 拮抗薬、C X C R 4 拮抗薬、フュージョン阻害薬、H I V - 1 の表面抗原に対する抗体、および H I V - 1 のワクチンから選択される 1 種または 2 種以上の薬とを組み合わせる医薬、
25. 一般式 (I)

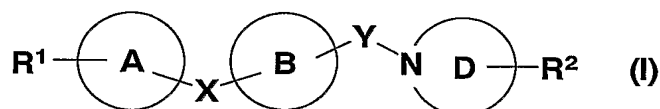


- (式中、 $R^1$  は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、X および Y はそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1 ~ 3 のスペーサーを表わし、環 A および環 B は同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい 3 ~ 15 員同素環または複素環を表わし、環 D は、さらに置換基を有していてもよい 3 ~ 15 員含窒素複素環を表わし、 $R^2$  は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) シアノ基、(4) 保護されていてもよい水酸基、(5) 置換基を有していてもよいアミノ基、(6) オキソ基、(7) 置換基を有していてもよい 3 ~ 15 員複素環基、または (8)



=N-OR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) を表わす。) で示される前記 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5が関与する疾患の治療または予防方法、および

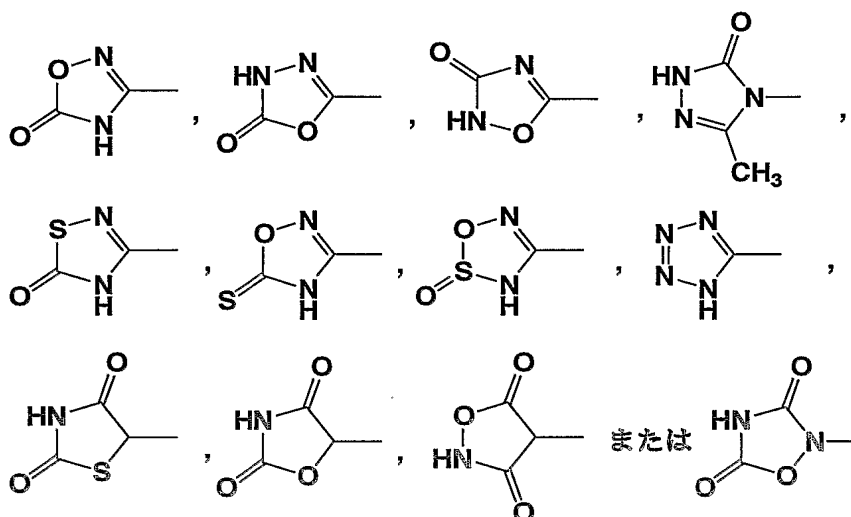
- 5 26. CCR5が関与する疾患の予防および/または治療剤を製造するための、一般式 (I)



- (式中、R<sup>1</sup>は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1～3 のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、R<sup>2</sup>は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)
- 10 =N-OR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>は、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) を表わす。) で示される前記 1 記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

- R<sup>1</sup>で示される「保護されていてもよい酸性基」とは「保護基」によって保護されていてもよい「酸性基」を表わす。「酸性基」としては、例えば、水酸基、アルコキシ、カルボキシ (-COOH)、スルホ (-SO<sub>3</sub>H)、スルフィノ (-SO<sub>2</sub>H)、スルホンアミド (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>3</sub>H (R<sup>101</sup>は水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、ホスホノ (-PO(OH)<sub>2</sub>)、フェノール (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH) また
- 20

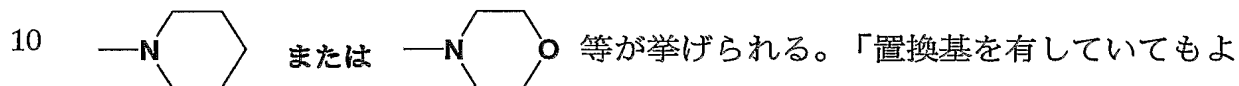
は脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種ブレンステッド酸が挙げられる。「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば



5

等が挙げられる。好ましい「酸性基」としてはカルボキシ、またはスルホンアミドが挙げられる。さらに好ましくは、スルホンアミドが挙げられる。

また、「保護基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数 1～6 のアルコキシ、置換を有していてもよいアミノ基、



15 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数 1～15 のアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数 3～8 のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル

等の炭素数 2 ～ 10 のアルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、  
3-ヘキシニル等の炭素数 2 ～ 10 のアルキニル基、例えばシクロプロペ  
ニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の炭素数 3 ～ 10 のシクロ  
アルケニル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数 6 ～ 14 のアリアル  
5 基、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数 7 ～ 16 のアラルキル基、  
例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプ  
ロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル、またはシクロプロピル  
エチル等の（炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル）-（炭素数 1 ～ 4 のアルキ  
ル）基等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」に  
10 おける「置換基」としては、例えば（1）ニトロ、（2）水酸基、（3）オ  
キソ、（4）チオキソ、（5）シアノ、（6）カルバモイル、（7）N-  
ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、  
N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘ  
キシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等の炭素数 1 ～ 8 の  
15 炭化水素等で置換されたアミノカルボニル、（8）カルボキシ、（9）例  
えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数 1 ～ 4 のアルコ  
キシーカルボニル、（10）スルホ、（11）例えばフッ素、塩素、臭素、  
ヨウ素等のハロゲン、（12）例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、  
イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、  
20 ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等のハロゲンで置換されてい  
てもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ、（13）フェノキシ、（14）  
例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブ  
ロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、（15）例えばメチルチオ、エ  
チルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-  
25 ブチルチオ等の炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルチオ、（16）フェニルチオ、  
（17）例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の炭素数 1 ～

4の低級アルキルスルフィニル、(18)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の炭素数1~4の低級アルキルスルホニル、(19)アミノ、(20)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の炭素数1~6の低級アシルアミノ、(21)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、  
5 n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ  
10 (この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、オキソ、任意の置換基(例えば炭化水素基等)で置換されていてもよいアミノ、カルバモイル、ハロゲン、水酸基等で置換されていてもよい。)、(22)例えばホルミル、アセチル等の炭素数1~4の低級アシル、(23)ベンゾイル、(24)(a)例えば臭素、塩素、フッ素等のハロゲン、(b)オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、  
15 プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等の炭化水素基(この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(c)例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、および(d)オキソ等から選ばれる1~4個の置換基  
20 を有していてもよい、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-、4-または5-ピラゾリル、4-テトラヒドロピラニル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、1,2,3-または1,2,  
25 4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダニ

ジル、キノリル、イソキノリル、インドリル等の炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む5または6員複素環基、  
(25) 例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の炭素数1～10のハロアルキル基、(26)  
5 ヒドロキシイミノ基、(27) 例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基、(28) 例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ等のアルキルスルホニルアミノ基、または(29) 例えばフェニルスルホニルアミノ、  
p-トルエンスルホニルアミノ等のアリールスルホニルアミノ基等が挙げ  
10 られる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(29)から選ばれる1～10個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素数1～4の低級アルキルを置換基として1～4個有していてもよい。  
15 また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてよい。

「保護基」における「置換基を有していてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基としては、前記に定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

20 「保護基」における「炭素数1～6のアルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

$R^1$ における「保護基」として好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられ、さらに好ましくは、例えば、炭素数1～4のアルキル基等  
25 が挙げられる

例えば、 $R^1$ で示される「保護されていてもよい酸性基」には、メトキシカ

ルボニルやエトキシカルボニル等のエステルやカルバモイル等のアミドも含まれる。

$R^1$ として好ましくは、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{102}\text{R}^{103}$ または $-\text{NR}^{101}\text{SO}_2\text{R}^{104}$ 、 $-\text{COOR}^{105}$ 、 $-\text{CONR}^{106}\text{R}^{107}$ （式中、 $\text{R}^{102}\sim\text{R}^{107}$ は水素原子または前記に定義した保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。さらに好ましくは、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{102}\text{R}^{103}$ または $-\text{NR}^{101}\text{SO}_2\text{R}^{104}$ である。

XおよびYで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、 $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{10})-$ （式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、 $-\text{OR}^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $\text{R}^9$ は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニルを表わし、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。）から選ばれる1～3個からなる2価基等が挙げられる。ここで、「C1～4アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル等が挙げられる。具体的には、例えば、 $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{10})-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{COCR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CONR}^9\text{CR}^7\text{R}^8-$ （式中、 $\text{R}^7\sim\text{R}^{10}$ は前記と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。Xで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」において好ましいスペーサーは $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{10})-$ （式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、 $-\text{OR}^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $\text{R}^9$ は、水素原子、C1～4アルキル、またはフェニルを表わし、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ はそれぞれ独立して、水

素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) 等が挙げられる。

Xとして好ましくは、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 等が挙げられる。

Yで示される「主鎖の原子数 1～3 のスペーサー」として好ましくは「C 1～3 アルキレン」が挙げられる。「C 1～3 アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン等が挙げられる。さらに、Yとして好ましくは、メチレンが挙げられる。

環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい 3～15 員同素環または複素環」における「3～15 員同素環」としては、「炭素数 3～15 の環状炭化水素」等が挙げられる。「炭素数 3～15 の環状炭化水素」における「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスシクロ [2. 2. 2] オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、さらに、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ビシ

クロ [2. 2. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン等が挙げられる。






環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい 3～15 員同素環または複素環」における「3～15 員複素環」としては、「3～15 員不飽和複素環」、「3～15 員飽和複素環」が挙げられる。

「3～15 員不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、  
トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジ  
ン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チ  
オフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チア  
10 ザール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキ  
サジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、  
チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、  
インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソ  
ベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノ  
15 リン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノ  
キサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾー  
ル、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピ  
ン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾ  
チアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベ  
20 ンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、  
アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェ  
ン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、  
フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリ  
ン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラ  
25 ヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリ  
ミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリ



ダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、  
テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキ  
セピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラ  
ン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジ  
5 ヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、  
ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒ  
ドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、  
ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチア  
ジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
10 ン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチア  
ジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒド  
ロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオ  
フエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、  
ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、  
15 テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジ  
ン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリ  
ン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリ  
ン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチア  
ジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾ  
20 チアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テト  
ラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾ  
ジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒ  
ドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾー  
ル、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラ  
25 ン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒ  
ドロジベンゾチオフエン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、

ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。また、「3～15員飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、

HN  、HN  、HN  、HN  、または HN  NH 環等が挙げられる。

- 環Aおよび環Bで示される「3～15員同素環または複素環」として好ましくは、「5～10員同素環または複素環」が挙げられる。具体的には、5～10員同素環としては、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等のC5～10シクロアルカン等のC5～10飽和環状炭化水素、
- 5 例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のC5～10シクロアルケン、例えばベンゼン、ナフタレン、インデン等のC5～10不飽和環状炭化水素等が挙げられる。5～10員複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、
- 10 ル、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、
- 15 チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ク
- 20 ロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒ
- 25 ドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、

ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロ  
オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロ  
イソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロ  
オキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒド  
5 ロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピ  
ン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、  
ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、  
テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベン  
ゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒド  
10 ロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テト  
ラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジ  
ヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テト  
ラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、  
ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テト  
15 ラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ  
ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、  
ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダ  
ン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等の  
5～10員不飽和複素環、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾ  
20 リジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒ  
ドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロ  
ジアゼピン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセ  
ピン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエ  
ピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオ  
25 キサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジ  
ン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフ

- ラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、



～10員飽和複素環等が挙げられる。

- 環Aまたは環Bとして、さらに好ましくは「5～10員不飽和同素環または複素環」が挙げられる。「5～10員不飽和同素環または複素環」とは、「5～10員不飽和環状炭化水素」または「5～10員不飽和複素環」を表わす。さらに好ましくは、5～6員芳香族環、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

- 環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「置換基」としては、例えば、（1）置換基を有していてもよい炭化水素基（この「置換基を有していてもよい炭化水素基」と

は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、

(2) 例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブ  
トキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメ  
トキシ基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコ  
5 キシ基、(3) 例えばメトキシエチル等の(炭素数1~4のアルコキシ)  
- (炭素数1~4のアルキル) 基、(4) フェノキシ基、(5) 例えばホル  
ミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、iso-ブチリル、シクロ  
ヘキシルカルボニル基等の炭素数1~8のアルカノイル基、(6) ベンゾ  
イル基、(7) 例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオ  
10 キシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシ、シクロヘキシルカルボ  
ニルオキシ基等の炭素数1~8のアルカノイルオキシ基、またはベンゾイ  
ルオキシ基、(8) カルボキシ基、(9) 例えばメトキシカルボニル、エ  
トキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、iso-プロポキシカルボニ  
ル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカ  
15 ルボニル基等の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、(10) カルバ  
モイル基、(11) 例えばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモ  
イル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-  
ブチルカルバモイル等のN-モノ-C1~4アルキルカルバモイル基等、  
(12) 例えばN, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバ  
20 モイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイ  
ル等のN, N-ジ-C1~4アルキルカルバモイル基、(13) 例えば1-  
アチリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジ  
ニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、N-メチルピペラジニル  
カルボニル、モルホリノカルボニル基等の環状アミノカルボニル、(14)  
25 例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、(15) 例えばク  
ロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル

- 等のモノー、ジーまたはトリーハロゲノーC 1～4アルキル基、(16) オキソ基、(17) アミジノ基、(18) イミノ基、(19) アミノ基、(20) 例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノーC 1～4アルキルアミノ基、(21)
- 5 例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジーC 1～4アルキルアミノ基、(22) 例えばアチリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル基等の炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでもよい3～6員の環状アミノ基、(23) 例えばホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド、シクロヘキシルカルボニルアミノ等の炭素原子1～8のアルカノ
- 15 イルアミド基等、(24) ベンズアミド基、(25) カルバモイルアミノ基、(26) 例えばN-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等のN-C 1～4アルキルカルバモイルアミノ基等、(27) 例えばN, N-ジメチルカルバモイルアミノ、N, N-ジエチルカルバモイルアミノ、N, N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N, N-ジブチルカルバモイルアミノ等のN, N-ジ
- 20 C 1～4アルキルカルバモイルアミノ基、(28) 例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ基等の炭素数1～3のアルキレンジオキシ基、(29) -B(OH)<sub>2</sub>、(30) ヒドロキシ基、(31) エポキシ基、(32) ニトロ基、(33) シアノ基、(34) メルカプト基、(35) スルホ基、(36) スルフィノ基、(37) ホスホノ基、(38) スルファモイル基、
- 25

- (39) 例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等の炭素数1～6のモノアルキルスルファモイル基等、
- (40) 例えばN, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスル
- 5 ファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等のジ-C1～4アルキルスルファモイル基 (41) 例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ基等の炭素数1～6のアルキルチオ基、 (42) フェニルチオ基、 (43) 例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル基等の炭
- 10 素数1～6のアルキルスルフィニル基、 (44) フェニルスルフィニル基、 (45) 例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基等の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、 (46) フェニルスルホニル基、または (47) アジド基等が挙げられる。環
- 15 Aおよび環Bは、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。環Aおよび環Bにおいて、好ましい置換基としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルカノイルアミド基等が挙げられる。さらに好ましくは炭化
- 20 水素基、アルコキシ基が挙げられる。

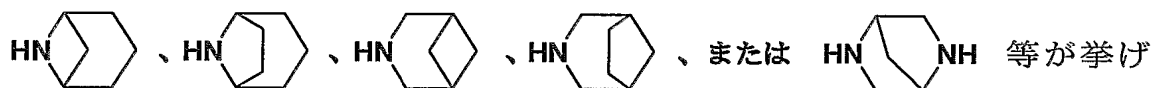
環Dで示される「置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子含み、さらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい複素環を表わす。「3～15員含窒素複素環」として

25 は、「3～15員含窒素不飽和複素環」、「3～15員含窒素飽和複素環」が挙げられる。



「3～15員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、

ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。また、「3  
 ~15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、  
 ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリ  
 ジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダ  
 5 ジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾ  
 ール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリ  
 ジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチア  
 ザール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサ  
 ジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒド  
 10 ロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、  
 テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、  
 テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピ  
 ン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロ  
 インダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロ  
 15 フタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒド  
 ロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パ  
 ーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカ  
 ルバゾール、パーヒドロアクリジン、


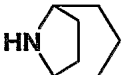

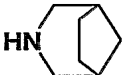



20 られる。

環Dで示される「3~15員含窒素複素環」として好ましくは、「5~1  
 0員含窒素複素環」が挙げられる。具体的には、例えば「5~10員含窒素  
 不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、  
 テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、  
 25 プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、イミダゾリ

ン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラ  
ヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリ  
ミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリ  
ダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、  
5 テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾー  
ル、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジ  
ヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、  
ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼ  
ピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロ  
10 チアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチア  
ゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリ  
ン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒ  
ドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒド  
ロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒ  
15 ドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジ  
ヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラ  
ヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、  
ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾ  
ール、ジヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。また、「5～10員含  
20 窒素飽和複素環」としては、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリ  
アゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パ  
ーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒ  
ドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒ  
ドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チ  
25 アゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラ  
ヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、

テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアジアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、

5      、、、、または  NH NH 等が挙げられる。

10      る。

さらに、環Dで示される「含窒素複素環」として好ましくは、ピペリジンまたはピペラジンが挙げられる。さらに好ましくはピペリジンが挙げられる。

環Dで示される「置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環」における「置換基」とは、前記の環Aおよび環Bで示される「置換基を有して

15      いてもよい3～15員同素環または複素環」における「置換基」と同じ意味を表わす。

環Dは、好ましくは無置換、または置換基を有していてもよい炭化水素基、モノーC1～4アルキルアミノ基、ジーC1～4アルキルアミノ基等で置換されたものが好ましい。さらに好ましくは無置換のものである。

20       $R^2$ で示される、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、 $R^1$ で示される「保護されてもよい酸性基」における「保護基」で定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

$R^2$ で示される、「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくはオキソ基で置換されたアルキル基またはオキソ基で置換された（炭素数3～

25      8のシクロアルキル）－（炭素数1～4のアルキル）基である。

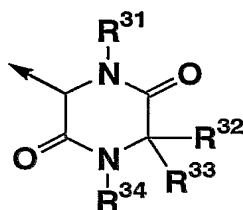
$R^2$ のうち、「保護されていてもよい水酸基」とは「保護基」によって保護

されていてもよい「水酸基」を表わし、水酸基の「保護基」としては、例えば、（１）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数７～１２のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる１～４個の置換基を有していてもよい例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、n－ブチル、tert－ブチル等の炭素数１～６のアルキル基、（２）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n－プロピル等の炭素数１～６のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数７～１２のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる１～４個の置換基を有していてもよい例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール基、（３）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n－プロピル等の炭素数１～６のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数７～１２のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる１～４個の置換基を有していてもよい例えばベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル等の炭素数７～１２のアラルキル基、（４）ホルミル、（５）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n－プロピル等の炭素数１～６のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数７～１２のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる１～３個の置換基を有していてもよい例えばアセチル、プロピオニル等の炭素数１～６のアルキル－カルボニル基、（６）例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n－プロピル等の炭素数１～６のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数６～１０のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数７～１２のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる１～４個の置換基を有してい

- てもよい例えばフェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等の炭素数6～10のアリールオキシカルボニル基、(7)例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい例えばベンゾイル、ナフチルカルボニル等の炭素数6～10のアリールカルボニル基、(8)例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい例えばベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル等の炭素数7～12のアラルキルカルボニル基、(9)例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子、例えばメチル、エチル、n-プロピル等の炭素数1～6のアルキル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6～10のアリール、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7～12のアラルキル基およびニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいピラニルまたはフラニル、(10)例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル等のトリーC1～4アルキルシリル基等が用いられる。
- 20  $R^2$ で示される、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、 $-SO_2R^{201}$ 、 $=NR^{202}$ 、 $-OR^{203}$  (式中、 $R^{201} \sim R^{203}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基である。)等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」とは、 $R^1$ で示される「保護されていてもよい酸性基」における「保護基」
- 25 で定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。 $R^2$ で示される、「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」として

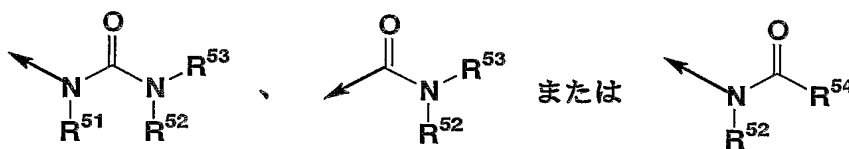
好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基である。

$R^2$ で示される、「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」とは、環Aまたは環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」と同じ意味を表わす。 $R^2$ で示される、「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」として好ましくは、置換基を有していてもよいピペリジン、またはピペラジン環であり、さらに好ましくは、



(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ および $R^{34}$ はそれぞれ独立して、環Aまたは環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

$R^2$ として好ましくは、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、



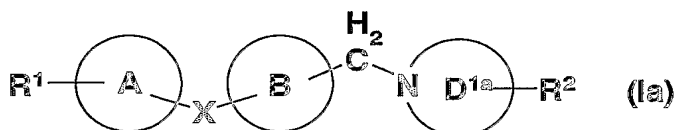
(式中、矢印は環Dとの結合位置を表わし、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ および $R^{54}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい3～15員複素環基、置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。)等が挙げられる。ここで、

「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよ

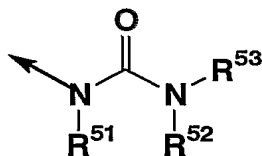
い3～15員複素環基」はそれぞれ前記と同じ意味を表わす。C1～4アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシまたはt-ブトキシ等が挙げられる。ここで、C1～4アルコキシ基、フェノキシ基またはベンジルオキシ基は任意の置換基を有していてもよい。C1～4アルコキシ基、フェノキシ基またはベンジルオキシ基の置換基としては、例えば前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」等が挙げられる。

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ または $R^{54}$ として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい3～15員複素環基等が挙げられる。また、 $R^{52}$ および $R^{53}$ のうち、どちらか一方が水素原子である化合物が好ましい。

本発明においては、前記の好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式(I)の化合物が好ましい。例えば、環Dがピペリジンまたはピペラジン、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Ia)

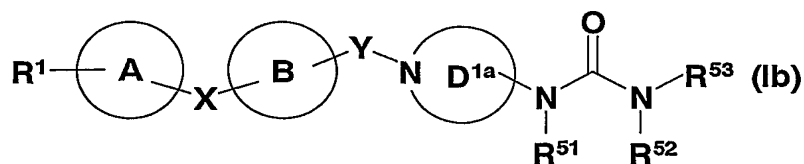


(式中、環 $D^{1a}$ は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、環Dがピペリジンまたはピペラジン、 $R^2$ が

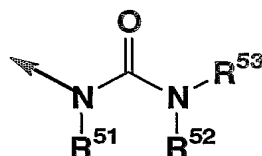


である化合物、すなわち、一般式(Ib)

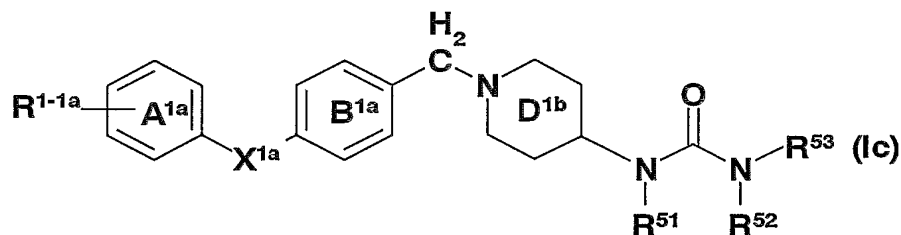




- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、R<sup>1</sup>が-SO<sub>2</sub>NR<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>、Xが単結合、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、-NR<sup>9</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=N-OR<sup>10</sup>)- (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1~4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキルを表わす。) を表わし、Yがメチレンを表わし、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換されていてもよいベンゼン環、環Dがピペリジン、R<sup>2</sup>が

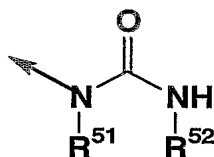


である化合物、すなわち、一般式 (Ic)

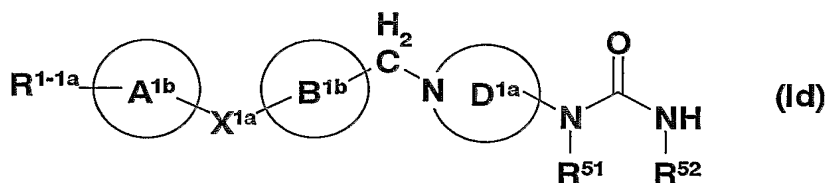


- (式中、R<sup>1-1a</sup>は-SO<sub>2</sub>NR<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または-NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>を、X<sup>1a</sup>が単結合、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、-NR<sup>9</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=N-OR<sup>10</sup>)- (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、-OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C1~4アルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>および

- R<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。)を、  
 環A<sup>1a</sup>および環B<sup>1a</sup>はそれぞれ独立して置換基を有していてもよいベンゼン  
 環を、環D<sup>1b</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンを表わし、その他の記  
 号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはR<sup>1</sup>が—SO<sub>2</sub>N  
 5 R<sup>102</sup>R<sup>103</sup>または—NR<sup>101</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>104</sup>、Xが単結合、—CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>—、—N  
 R<sup>9</sup>—、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—C(=N—O  
 R<sup>10</sup>)—(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 ア  
 ルキル、—OR<sup>11</sup>、またはフェニルを表わし、R<sup>9</sup>は、水素原子、C 1～4 ア  
 ルキル、またはフェニルを表わし、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>はそれぞれ独立して、水  
 10 素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。)を表わし、Yがメチレンを表わ  
 し、環Aおよび環Bがそれぞれ独立して置換されていてもよいベンゼン環ま  
 たは不飽和単環式複素環、環Dがピペリジンまたはピペラジン、R<sup>2</sup>が



である化合物、すなわち、一般式 (Id)



15

(式中、環A<sup>1b</sup>および環B<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して置換されていてもよいベン  
 ゼン環または5～6員芳香族環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を  
 表わす。)

等が挙げられる。

- 20 本発明化合物としては、具体的に実施例に記載された化合物、または  
 2—[3—メチル—4—(4—{4—[(メチルスルホニル)アミノ]フェ

- ノキシ} ベンジル) ピペラジン-1-イル] -N-フェニルヘキサナムド、  
 N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
 4'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-1'-イル} メチル) フェノキシ] フェ  
 ニル} メタンスルホンアミド、
- 5 N- [4- (4- { [3- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
 4- (3-フルオロフェニル) ピロリジン-1-イル] メチル} フェノキシ)  
 フェニル] メタンスルホンアミド、  
 N- [4- (4- { [3- (ブチルアミノ) -4- (3-フルオロフェニル)  
 ピロリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
 10 ミド、  
 N-ブチル-N- (1- {3-エチル-1- [4- (メチルスルホニル) ベ  
 ンジル] -1H-ピラゾール-4-イル} ピペリジン-4-イル) -N'-フ  
 エニル尿素、  
 N-ブチル-N- [1- ( {4-メチル-2- [4- (トリフルオロメチル)  
 15 フェニル] -1H-イミダゾール-5-イル} メチル) ピペリジン-4-イ  
 ル] -N'-フェニル尿素、  
 N- {4- [4- ( {3- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -  
 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イル} メチル) フェノキシ]  
 フェニル} メタンスルホンアミド、
- 20 N- [4- (4- { [4- (3-イソプロピル-5-メチル-4H-1, 2,  
 4-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ)  
 フェニル] メタンスルホンアミド、  
 N- [4- (4- { [4- (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-  
 イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスル  
 25 ホンアミド、  
 N- [4- (4- { [4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -

- 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- N- [4- (4- { [4- (2-オキソ-3-フェニル-6-プロピルテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 5 N- (4- {4- [ (3-ブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 3a, 4, 5-ヘキサヒドロ-6H-ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド、
- N- (4- {4- [ (1-ブチル-2-オキソ-4-フェニルオクタヒドロ
- 10 ピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (2H) -イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド、
- N- {4- [4- ( {8- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イル} メチル) フェノキシ} フェニル} メタンスルホンアミド、
- 15 N- [4- (4- { [ (2Z) -1-ブチル-2- (フェニルイミノ) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン-6 (4H) -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- N- [7- ( {4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) -9H-キサンテン-2-イル] メタンスルホンアミド等が挙げられる。
- 20

また、特に実施例に記載された化合物、その塩およびその溶媒和物、およびそのプロドラッグが好ましい。




さらに好ましくは、

- N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) ア
- 25 ミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、

- N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (6-メチル-3-ピリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 5 N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] メタンスルホンアミド、
- N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 10 3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンズアミド、
- N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (フェニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ]
- 15 フェニル] メタンスルホンアミド、
- 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] -2-フルオロベンズアミド、
- 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ]
- 20 -2, 4-ジフルオロベンズアミド、
- N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-シアノ-4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、
- 25 N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ)

フェニル] メタンスルホンアミド、  
 またはN- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ]  
 カルボニル} (1, 3-チアゾール-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン  
 -1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド、その  
 5 塩およびその溶媒和物、およびそのプロドラッグ等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキ  
 ルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のもの  
 および分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異  
 10 性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、  
 S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する  
 光学活性体 (D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極  
 性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、  
 ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

15 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように  
 記号  は紙面の向こう側 (すなわち  $\alpha$ -配置) に結合していることを表わ  
 し、 は紙面の手前側 (すなわち  $\beta$ -配置) に結合していることを表わし、  
 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩とし  
 20 ては薬理学的に許容される塩が好ましい。

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、ア  
 ミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属 (カリ  
 ウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム  
 25 等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチル  
 アンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロ

ペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

- 5 酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

- 溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

- さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

ここで、R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

- 本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、

5 アルキル化、リン酸化された化合物 (例、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例

15 えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198

25 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に

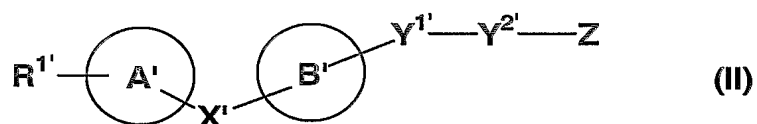


変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  等) 等で標識されていてもよい。

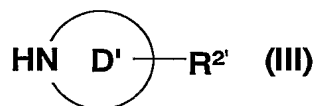
[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、環Dと隣接するスペーサーが  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$  または  $-\text{SO}_2-$  である化合物は、一般式 (II)



(式中、Zは水酸基または脱離基 (例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等) を表わし、 $\text{Y}^{1'}$  は結合手または主鎖の原子数1または2のスペーサーを表わし、 $\text{Y}^{2'}$  は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$  または  $-\text{SO}_2-$  を表わし、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{X}'$ 、環A'、環B' は、各々  $\text{R}^1$ 、X、環A、環Bと同じ意味を表わす。ただし、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{X}'$ 、 $\text{Y}^{1'}$ 、 $\text{Y}^{2'}$ 、環A'、環B' がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)



(式中、式中、 $R^{2'}$ 、環 $D'$ は、各々 $R^2$ 、環 $D$ と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{2'}$ 、環 $D'$ がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

- 5      で示される化合物をアルキル化、アミド化またはスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）および  
10      ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下、 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
15      (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と  
20       $-20^\circ\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重  
25      曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応

させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ  
5 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、  
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～4  
0℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロ  
ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～4  
10 0℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒  
（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテ  
ル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエ  
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また  
15 は非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、  
1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、  
1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-  
メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物  
（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロ  
20 キシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で  
反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒（ク  
25 ロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラ  
ヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等）中または無溶媒で、酸ハ

ライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Bn）基、フェナシル基等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（MOM）基、1-エトキシエチル（EE）基、メトキシエトキシメチル（MEM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、トリメチルシリル（TMS）基、トリエチルシリル（TES）基、*t*-ブチルジメチルシリル（TBDMS）基、*t*-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）基、アセチル（Ac）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Bn）基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc）基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、1-メチル-1-（4-ビフェニル）エトキシカルボニル（Bpoc）基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Bn）基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（BOM）基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル（MOM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、ジ

フェニルメチル基、アセチル（Ac）基が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York,

5 1999 に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 10 (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 15 (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、  
20 0～40℃の温度で行なわれる。

- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、  
25 0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テト

ラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、  
5 酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

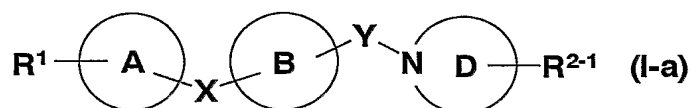
(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃  
15 の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、  
20 ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

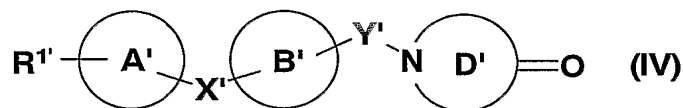
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い  
5 分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^2$  が置換基を有していてもよいアミノ基である化合物、すなわち、一般式 (I-a)

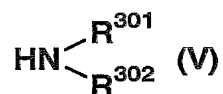


(式中、 $R^{2-1}$  は、置換基を有していてもよいアミノを表わし、その他の記号  
10 は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、  
で示される化合物と一般式 (V)



15

(式中、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  は、同じでも異なってもよく、水素原子もしくは前記の「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{301}$  および  $R^{302}$  がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有し  
20 ている場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

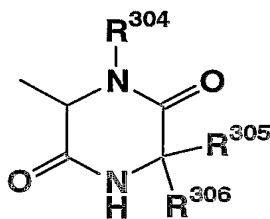
で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

5 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）および還元剤（水素化トリアセトキシ  
シホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

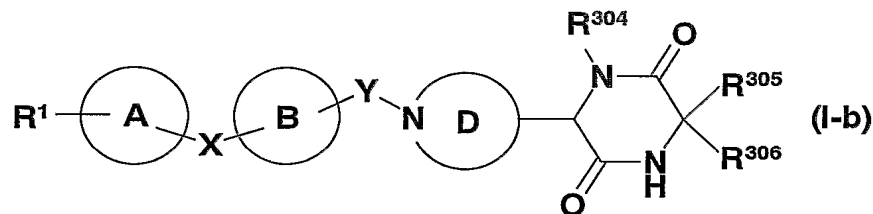
一般式（I）で示される化合物のうち、 $R^{2a}$ が

10



（式中、 $R^{304}$ 、 $R^{305}$ および $R^{306}$ は同じでも異なってもよく、前記の環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環」における「置換基」と同じ意味を表わし、その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。）

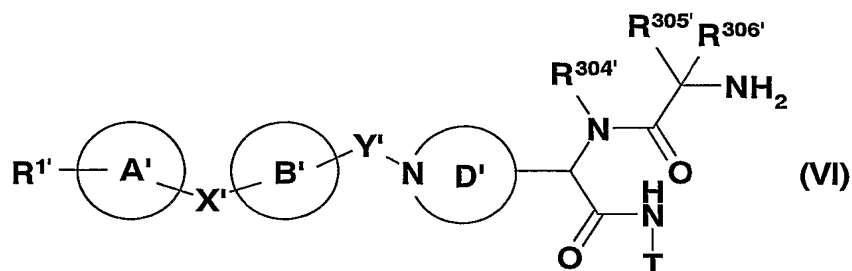
15 である化合物、すなわち、一般式（I-b）



（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式（VI）





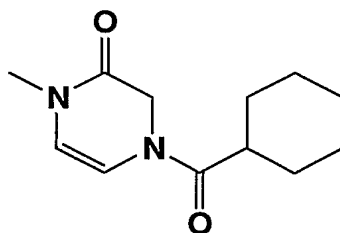
(式中、Tは、C 1～4 アルキル基、C 5～6 の単環式炭素環、または C 5～6 の単環式炭素環または 1～2 個の窒素原子および／または 1 個の酸素原子を含む 5～6 員環の単環複素環によって置換された C 1～4 アルキル基を表わし、R<sup>304'</sup>、R<sup>305'</sup>、R<sup>306'</sup> は各々 R<sup>304</sup>、R<sup>305</sup>、R<sup>306</sup> と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>304'</sup>、R<sup>305'</sup>、R<sup>306'</sup> がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

- 10   で示される化合物を、環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

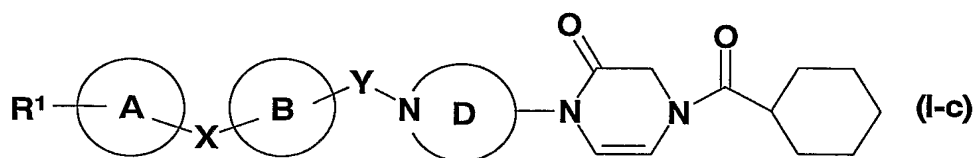
この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）を用いるか、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸等）を用いるか、または用いない  
15   で 60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、T 基の切断と同時に環化される反応である。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が

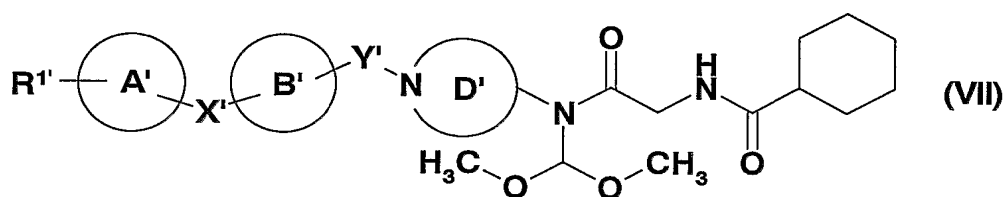


である化合物、すなわち、一般式 (I-c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (VII)



5

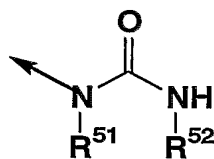
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

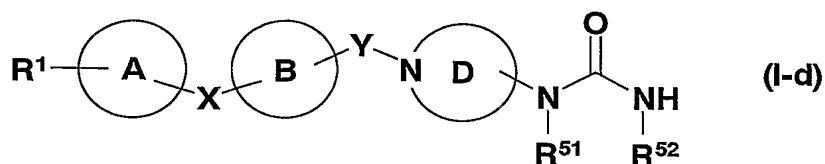
この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、酸（塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等）を用いて、60～120℃に加熱することにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

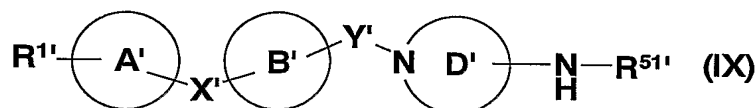
一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が



15 である化合物、すなわち、一般式 (I-d)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IX)



- 5 (式中、 $R^{51'}$  は $R^{51}$ と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{51'}$  がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (X)



- 10 (式中、 $R^{52'}$  は $R^{52}$ と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 $R^{52'}$  がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を下記の反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 15 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン等) 中、ジフェニルホスホリルアジド存在下、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) を用いて、20~120℃で行なわれる。

- 20 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

また、一般式 (I-d) で示される化合物は、一般式 (IX) で示される化

合物と、一般式 (XI)

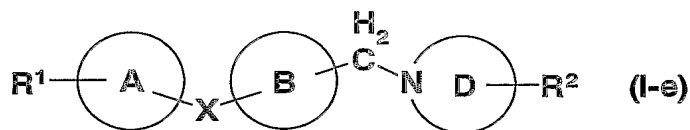


(式中、記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を下記の反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

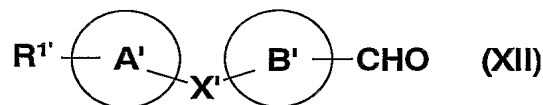
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等) 中、トリホスゲン存在下、塩基 (トリエチルアミン等) を用いて、0 ~ 40 °C で行なわれる。また、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド) 中、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 存在下、塩基 (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等) を用いるか、用いなくて、0 ~ 80 °C で行われる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、Y がメチレンである化合物、すなわち、一般式 (I-e)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XII)



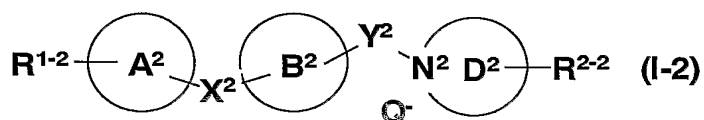
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物で示される化合物を還元的アミノ化に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができ

る。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式（I-2）



10

（式中、 $R^{1-2}$ 、 $R^{2-2}$ 、 $X^2$ 、 $Y^2$ 、環 $A^2$ 、環 $B^2$ 、環 $D^2$ は、各々 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Y、環A、環B、環Dと同じ意味を表わし、 $N^2$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、Qは、ハロゲン原子を表わすものとする。）

15 で示される化合物は、一般式（I）で示される化合物を一般式（VIII）

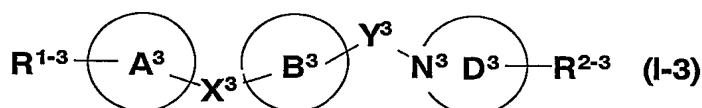


（式中、 $R^0$ は、C1～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、Qはハロゲン原子を表わす。）

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

20 この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式（I-3）



(式中、 $R^{1-3}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $X^3$ 、 $Y^3$ 、環 $A^3$ 、環 $B^3$ 、環 $D^3$ は、各々 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、環 $A$ 、環 $B$ 、環 $D$ と同じ意味を表わし、 $N^3$ は窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が $N$ -オキシドを表わすものとする。)

- 5    で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、 $t$ -ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ

10    ン（ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

- 本発明化合物は、これらの反応をもとに、また一部改変した反応を用いて
- 15    製造することができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて製造することができる。

- 20    その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)または Elmer J. Rauckman et. al., J.Org.Chem., vol.41, No.3, 1976, p564-565 等に記載された方法等を組み合わせて容易に製造することができる。

- 25    本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明ら

かなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）

5 に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

15 [医薬品への適応]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式（I）で示される本発明化合物は、CCR5受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

25 一般式（I）で示される本発明化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的

に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、  
5 1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合  
10 もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル  
15 が含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
20 ロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。  
25



経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤  
5 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。  
10 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ  
15 らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、ス  
20 プレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含含有していてもよい。ス  
25 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、ま

たはそのプロドラッグは、他の薬剤、例えば、H I V感染の予防および／または治療剤（特に、A I D Sの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、  
5 希釈剤等と混合して製剤化し、H I V感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、他のH I V感染の予防および／または治療剤（特に、A I D Sの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したH I V  
10 - 1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のH I V感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったH I V感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているH I V - 1株が耐性を獲得したH I V感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

15 本発明は一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとH I V感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりもH I V感染の予防および／または治療効果が増強されたものをも含む。

本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと組み合わせて用いられる他のH I V感染の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、C C R 2拮抗剤、C C R 3拮抗剤、C C R 4拮抗剤、C C R 5拮抗剤、C X C R 4拮抗剤等）、フュージョン阻害剤、H I V - 1の表面抗原に対する抗体、H I V - 1のワクチン等が挙げられる。

25 逆転写酵素阻害剤として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、

ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、  
ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、  
アデフォビル、アデフォビル ジピボキシール、エントリシタビン（商品名：  
コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォヴィル）等、（２）非核酸系逆転写  
5 酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：  
レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、  
カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキ  
シバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビ  
10 ラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アン  
プリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、  
ティプラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、  
またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセ  
15 プターに対する抗体が含まれる。

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、M I P  
- 1  $\alpha$ 、M I P - 1  $\beta$ 、R A N T E S、S D F - 1  $\alpha$ 、S D F - 1  $\beta$ 、M C  
P - 1、M C P - 2、M C P - 4、エオタキシン（Eotaxin）、M D C等が挙  
げられる。

20 内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、A O P - R A N T E S、  
M e t - S D F - 1  $\alpha$ 、M e t - S D F - 1  $\beta$ 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、P r o - 1 4 0等が  
挙げられる。

C C R 2拮抗剤としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、  
25 WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199  
号、WO00/69432号、WO00/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803

(2000) に記載された化合物等が挙げられる。

C C R 3 拮抗剤としては、具体的には、DE19837386 号、WO99/55324 号、WO99/55330 号、WO00/04003 号、WO00/27800 号、WO00/27835 号、WO00/27843 号、WO00/29377 号、WO00/31032 号、WO00/31033 号、WO00/34278 号、  
5 WO00/35449 号、WO00/35451 号、WO00/35452 号、WO00/35453 号、WO00/35454 号、WO00/35876 号、WO00/35877 号、WO00/41685 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/53172 号、WO00/53600 号、WO00/58305 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/62814 号、WO00/73327 号または WO01/09088 号に記  
10 載された化合物等が挙げられる。

C C R 5 拮抗剤としては、具体的には、例えば TAK-779、SCH-351125 (SCH-C)、SCH-417690 (SCH-D)、UK-427857、GW873140A (ONO-4128)、TAK-220 等が挙げられる。さらに、例えば WO99/17773 号、WO99/32100 号、  
15 WO00/06085 号、WO00/06146 号、WO00/10965 号、WO00/06153 号、WO00/21916 号、WO00/37455 号、EP1013276 号、WO00/38680 号、WO00/39125 号、WO00/40239 号、WO00/42045 号、WO00/53175 号、WO00/42852 号、WO00/66551 号、WO00/66558 号、WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO00/68203 号、JP2000309598 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、  
20 WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物などが挙げられる。

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、例えば AMD-3100、AMD-070、T-22、KRH-1120、KRH-1636 または  
25 WO00/66112 号に記載された化合物などが挙げられる。

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-

1 2 4 9 等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回 200mg、1日 3回；

300mg 錠剤、1回 300mg、1日 2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回 125～200mg、1日 2回；

10 ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回 0.75mg、1日 3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回 30～40mg、1日 2回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1回 150mg、1日 2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回 300mg、1日 2回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1回 200mg、14日間 1日 1回、その後 1日 2回；

15 デラビルジン：100mg 錠剤、1回 400mg、1日 3回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1回 600mg、1日 1回；

インジナビル：200～400 カプセル、1回 800mg、1日 3回；

リトナビル：100mg カプセル、1回 600mg、1日 2回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1回 750mg、1日 3回；

20 サキナビル：200mg カプセル、1回 1,200mg、1日 3回；

アンブレナビル：50～150mg 錠剤、1回 1,200mg、1日 2回。

#### [発明の効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、例えばCCR5拮抗作用を有することから、CCR5が関与する疾患の予防および／または治療剤として有用である。

25

発明を実施するための最良の形態

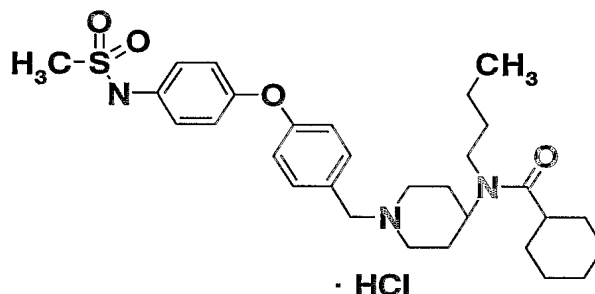
以下、参考例、実施例、生物学的実施例、および製剤例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 5 クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRデータは特に記載しない限り、 $^1\text{H}$ -NMRのデータである。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

- 10 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Name バッチ（登録商標、バージョン 4.5、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、



- 15 で示される化合物は、N-ブチル-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩と命名された。

- 20 実施例1：1-(4-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)ピペリジン-4-オール

4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド (2.50

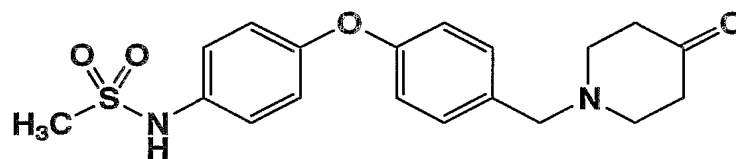
g) のジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-ヒドロキシピペリジン (1.74 g) および酢酸 (2.5 mL) を加え攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g) を加え、2日間攪拌した。反応終了後、反応液を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。

- 5 有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.90 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム：メタノール = 5 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.29-1.42 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 4.51 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.59 (br s, 1H)。

- 15 実施例 2 : 1 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - オン



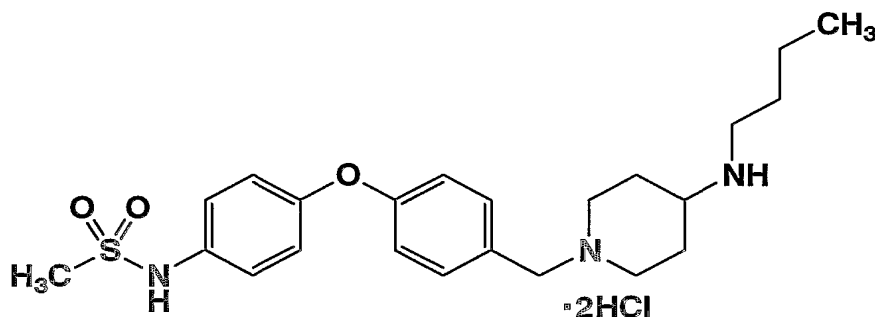
- 実施例 1 で製造した化合物 (1.79 g) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3 mL) を加えた。反応液に氷冷下、三酸化硫黄  
20 ピリジン錯体 (1.52 g) を加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.76 g) を得た。

T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.33 (t, J=6.0 Hz, 4H), 2.66 (t, J=6.0 Hz, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 9.59 (s, 1H)。

5

実施例 3 : N- [4- (4- { [4- (ブチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンサルホンアミド・2塩酸塩



実施例 2 で製造した化合物 (400 mg) のジメチルホルムアミド (5 m  
 10 L) 溶液に、n-ブチルアミン (0.2 mL) およびトリエチルアミン (0.2 mL)  
 を加え攪拌した。反応液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (44  
 0 mg) を加え、20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸  
 エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムに  
 て乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 15 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) にて精製し、4 N 塩化水素酢酸エチ  
 ル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (267 mg)  
 を得た。

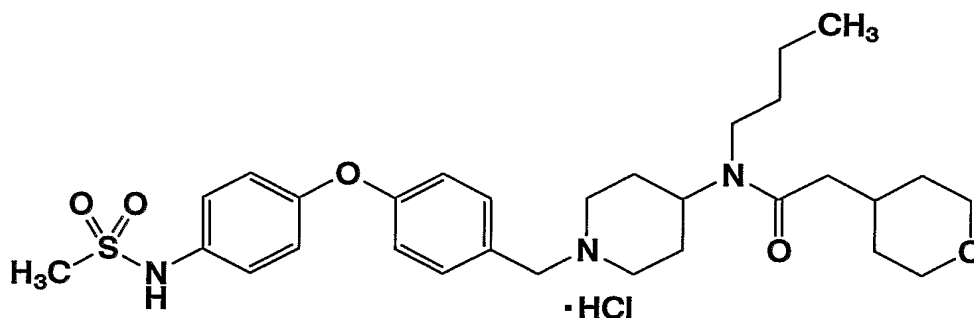
T L C : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H),  
 20 1.97-2.10 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.10-3.18 (m,  
 2H), 3.45 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d,



J=9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 4 : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)ア  
ミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-(テトラヒド  
5 ロー-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド・塩酸塩



実施例 3 で製造した化合物 (183 mg) のジメチルホルムアミド (3 m  
L) 溶液に、4-テトラヒドロピラニル酢酸 (70 mg)、1-エチル-3-  
-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (105 mg)  
10 およびジメチルアミノピリジン (155 mg) を加え一昼夜攪拌した。反応  
終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水  
にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=25：1)  
にて精製し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を  
15 有する本発明化合物 (79 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.24-1.69 (m, 8H), 1.87-2.40 (m, 7H),  
2.95 (s, 3H), 3.02-3.48 (m, 6H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 2H), 4.12 (m, 1H),  
4.27-4.30 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz,  
20 2H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例 4 (1) : 2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]-N-プロピルアセトアミド・塩酸塩

n-ブチルアミンの代わりにn-プロピルアミンを用いて、および4-テ  
5 トラヒドロピラニル酢酸の代わりに相当するシクロヘキシル酢酸を用いて、  
実施例 3 → 実施例 4 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する  
本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.86-1.39 (m, 9H), 1.48-2.14 (m, 9H), 2.22 (d, J=7.0 Hz, 2H),  
10 2.27-2.39 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.13 (m, 1H),  
4.27-4.29 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0 Hz,  
2H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

#### 参考例 1

15 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ブチルアミノピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン (10.0 g) のジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、n-ブチルアミン (6.0 mL) およびトリ  
エチルアミン (7.0 mL) を加え攪拌した。反応液に、水素化トリアセトキシ  
ホウ素ナトリウム (16.0 g) を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。反応終了後、  
20 反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得  
た。

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H),  
25 1.82-1.87 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.74-2.82 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H)。

参考例 2 : 1- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-4-( $N$ -シクロヘキシルカルボニル- $N$ -ブチルアミノ) ピペリジン

参考例 1 で製造した化合物の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、シクロヘキシル酢酸 (7.5 g)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (14.5 g) および 4- $N$ ,  $N$ -ジメチルアミノピ  
5      リジン (9.2 g) を加え一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ  
10      ン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、以下の物性を有する標題化合物 (8.97 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87-1.01 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.05-1.81 (m, 16H),  
1.46 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 -2.85 (m, 2H), 3.08-3.18 (m,  
2H), 4.09-4.35 (m, 2H), 4.52 (m, 1H)。

15

参考例 3 : 4-[ ( $N$ -シクロヘキシルカルボニル- $N$ -ブチル) アミノ] ピペリジン・塩酸塩

参考例 2 で製造した化合物 (8.92 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加え 30 分攪拌した。反応終了後、反応液  
20      を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (7.98 g) を得た。

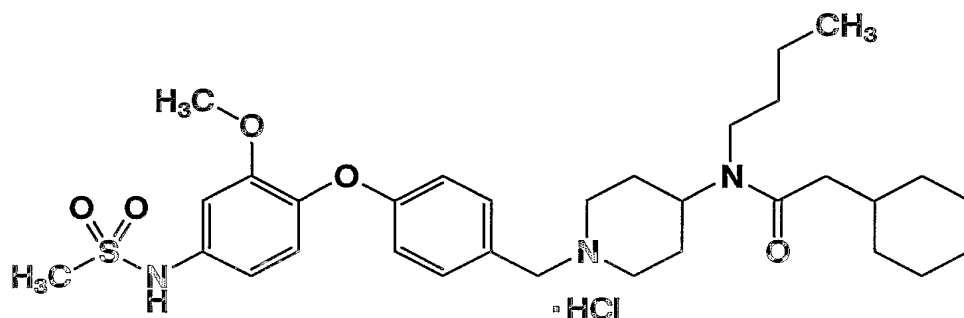
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25      NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92-1.08 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.15-2.36 (m, 17H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01-3.30 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 2H), 4.15 (m, 1H)。

# 実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (54)

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに参考例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体、および 4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒドまたは相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 5 (1) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{2-メトキシ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アセトアミド・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.87-1.01 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.07-2.06 (m, 15H), 2.19 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.49-2.84 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (br s, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 12.14 (s, 1H)。

実施例 5 (2) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
4.33-4.25 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.30-3.02 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
2.48 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 7H), 1.63-1.18 (m, 9H), 1.03-0.88 (m,  
5 3H)。

実施例 5 ( 3 ) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [ 1 - ( 4 - { 4  
- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ } ベンジル) ピペリジン-4  
-イル] アセトアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
4.32-4.24 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
2.40-2.08 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.60-1.10 (m, 7H), 1.10-0.90 (m, 5H)。

15 実施例 5 ( 4 ) : N-ブチル-3-シクロヘキシル-N- [ 1 - ( 4 - { 4  
- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ } ベンジル) ピペリジン-4  
-イル] プロパンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H),  
4.32-4.23 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
2.50-2.03 (m, 4H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 10H),  
1.05-0.83 (m, 5H)。

25 実施例 5 ( 5 ) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- { 1 - [ ( 3 , 5  
-ジメチル-1- { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル } -1 H  
-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペリジン-4-イル } アセトアミド・

## 塩酸塩

T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91-1.06 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.14-1.83 (m, 13H),  
1.89-1.97 (m, 2H), 2.23 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s,  
5 3H), 3.04 (s, 3H), 3.12-3.29 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.27 (m, 1H),  
7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 5 (6) : N- (1- {4- [4- (アミノスルホニル) フェノキシ]  
ベンジル} ピペリジン-4-イル) -N-ブチル-2-シクロヘキシルアセ

10 トアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91-1.04 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12-1.99 (m, 15H),  
2.22 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.25-2.36 (m, 2H), 2.97-3.30 (m, 4H), 3.46-3.60 (m, 2H),  
4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (d,  
15 J=8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 5 (7) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [1- ( {4'-  
[ (メチルスルホニル) アミノ] ビフェニル-3-イル} メチル) ピペリジ  
ン-4-イル] アセトアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.87-1.05 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.13-2.14 (m, 15H),  
2.21 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.08-3.28 (m, 4H), 3.54-3.65  
(m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.5 Hz,  
1H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H)。

25

実施例 5 (8) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル (2-シクロヘキシル

エチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}  
メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.94 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 7H),  
5 1.53-1.80 (m, 8H), 2.24-2.49 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 6H), 3.70-3.81 (m,  
3H), 4.32 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J=13.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.08 (d,  
J=8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例5 (9): N-[ (1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチ  
10 ル)-2-オキソエチル]-1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミ  
ノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール=4:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.84-1.06 (m, 2H), 1.13-1.41 (m, 4H), 1.55-2.14 (m, 11H),  
2.59 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.39  
15 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0  
Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

実施例5 (10): N-{4-[4-( {4-[ (3S)-3-(シクロヘ  
20 キシルメチル)-2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル] ピペリジン-1  
-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.73 (クロロホルム: メタノール=5:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07  
(brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (d, J  
= 16.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H),  
25 3.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.60 (m, 10H), 1.49 (m, 1H), 1.39-1.10 (m, 4H),  
1.09-0.80 (m, 2H)。

実施例 5 (11) : N- { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ 4 - (シクロヘキシルカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル } メチル) フェノキシ ] フェニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.19-1.88 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 5H), 1.49-1.21 (m, 5H)。

10

実施例 5 (12) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [ 1 - ( 4 - { 2 - メトキシ - 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] フェノキシ } ベンジル) ピペリジン - 3 - イル ] アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.87-1.00 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.08-1.93 (m, 16H), 2.11 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 2H), 4.20 (dd, J=13.0, 4.0 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.83 (br s, 1H), 11.87 (s, 1H)。

20

実施例 5 (13) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [ 1 - ( 4 - { [ ( 4 - メチルフェニル) スルホニル ] アミノ } ベンジル) ピペリジン - 4 - イル ] アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89-1.06 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12-2.09 (m, 15H), 2.21 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.97-3.27 (m, 4H), 3.41-3.54



(m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.18-4.20 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例 5 (14) : 1 - (4 - (4 - (N-シクロヘキシルメチルカルボニ  
5 ル-N-メチルスルフォニルアミノ) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (N-  
プロピル-N-シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ) ピペリジン・塩酸  
塩

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.77-1.39 (m, 13H), 1.47-1.96 (m, 16H), 2.05 (d, J=7.0 Hz,  
10 2H), 2.22 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.24-2.41 (m, 2H), 3.04-3.26 (m, 4H), 3.48 (s, 3H),  
3.51-3.65 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.18 (d,  
J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例 5 (15) : 4 - (4 - { [4 - (4-ブromoベンゾイル) ピペリジ  
15 ン-1-イル] メチル} フェノキシ) 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.83-2.15 (m, 4H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H),  
3.65 (s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d,  
J=8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H),  
20 10.52 (br s, 1H), 12.86 (br s, 1H)。

実施例 5 (16) : 4 - [4 - ( {4 - [ (3S) - 3 - (シクロヘキシル  
メチル) - 2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イル}  
メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17

(brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.07 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 6.6, 5.4$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 7H), 1.48 (m, 1H), 1.38-1.08 (m, 4H), 1.08-0.80 (m, 2H)。

5

実施例 5 (17) : 5-クロロ-2- {4- [1- (3, 4-ジメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.86-7.81 (m, 2H), 7.33(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.23(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 4.78(s, 2H), 4.26(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H)。

実施例 5 (18) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [1- (4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] アセトアミド・塩酸塩

15

TLC : Rf 0.82 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50-7.37 (m, 4H), 7.18(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 4H), 4.27(s, 2H), 4.15(m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.97(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

20

実施例 5 (19) : 4- [4- ( {4- [ブチル (シクロヘキシルアセチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.56(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.17(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.07(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.31(s, 2H), 4.16(m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H),

3.30-3.00 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H),  
1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.97(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 5 (20) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- { 1 - [ ( 3 ,  
5 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペ  
リジン-4-イル} アセトアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.45(m, 5H), 4.24(s, 2H), 4.15(m, 1H), 3.60-3.50 (m,  
2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.00-1.80 (m,  
10 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 5 (21) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- ( 1 - { [ 1 -  
( 4-ヒドロキシフェニル) - 3 , 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-  
イル] メチル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド・2 塩酸塩

15 TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.26(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.24(s, 2H),  
4.15(m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.32(s, 3H),  
2.40-2.20 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.10 (m, 5H),  
1.00-0.90 (m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

実施例 5 (22) : N- { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ 4 - (シクロヘキシルカル  
ボニル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキ  
シ] フェニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.21-1.49 (m, 6H), 1.70-1.98 (m, 10H), 2.20-2.35 (m, 2H),  
2.60-2.70 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.23 (m, 4H), 3.55-3.80 (m, 4H), 4.28 (s, 2H),

7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

実施例 5 (23) : N- {4- [4- ( {4- [5- (シクロヘキシルカル  
5 ボニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル] ピペリジ  
ン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2  
塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.15-1.49 (m, 6H), 1.60-1.98 (m, 10H), 2.35-2.88 (m, 6H),  
10 2.95 (s, 3H), 3.08-3.72 (m, 4H), 3.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.62 (d, J =  
22.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz,  
2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 5 (24) : 2-シクロヘキシル-N- [1- (4- {4- [(メチ  
15 ルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] ア  
セトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89-1.00 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 3H), 1.68-1.71 (m, 8H), 2.03  
(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.49-3.53 (m,  
20 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 5 (25) : 2-シクロヘキシル-N- [1- (4-フェノキシベン  
ジル) ピペリジン-4-イル] アセトアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 1.13-1.29 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 8H), 2.03

(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12-2.15 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H)。

- 5 実施例 5 (26) : 2-シクロヘキシル-N- {1- [ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} アセトアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91-1.02 (m, 2H), 1.14-1.34 (m, 3H), 1.69-1.85 (m, 8H), 2.05  
10 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.45-7.60 (m, 5H)。

- 実施例 5 (27) : N- {4- [4- ( {4- [ (5S) -5- (シクロヘキシルメチル) -1-イソプロピル-3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.36 (m, 24H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.46-3.69 (m, 3H), 3.78-4.12 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.18 (m, 4H), 7.26-7.34 (m, 2H),  
20 7.40-7.48 (m, 2H)。

- 実施例 5 (28) : N- {4- [4- ( {4- [ (5S) -5- (シクロヘキシルメチル) -1- (2-メトキシエチル) -3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.80-2.32 (m, 21H), 2.95 (s, 3H), 2.84-3.02 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.80-4.14 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H)。

- 5 実施例 5 (29) : N- {4- [4- ( {4- [ (5S) -5- (シクロヘキシルメチル) -1-メチル-3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (m, 1H), 1.12-1.36 (m, 3H), 1.44-2.38 (m, 14H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.36 (brs, 3H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.86-4.34 (m, 2H), 4.25 (brs, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 2H)。

- 15 実施例 5 (30) : N- {4- [4- ( {4- [ (5S) -1-ベンジル-5- (シクロヘキシルメチル) -3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.40 (m, 18H), 2.95 (s, 3H), 3.44-3.56 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.30 (m, 4H), 5.22 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 3H)。

- 25 実施例 5 (31) : (3S) -3- (シクロヘキシルメチル) -1-イソプロピル-6- [1- (4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-2, 5-ジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.84 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.38 (m, 24H), 3.03 (m, 2H), 3.46-3.70 (m, 3H), 3.76-4.10 (m, 2H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.36-7.58 (m, 4H)。

5 実施例 5 (3 2) : (3 S) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - (2 -  
メトキシエチル) - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) ピペリジン - 4  
- イル] ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ・ 塩酸塩

TLC : Rf 0.77 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.10 (m, 2H), 1.12-2.10 (m, 16H), 2.16-2.62 (m, 2H),  
10 2.98-4.14 (m, 11H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.30-7.54 (m,  
4H)。

実施例 5 (3 3) : (3 S) - 1 - ベンジル - 3 - (シクロヘキシルメチル)  
- 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] ピペラジ  
15 ン - 2 , 5 - ジオン ・ 塩酸塩

TLC : Rf 0.86 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-2.40 (m, 18H), 2.76-3.04 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H),  
3.78 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.16-4.34 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 4H), 7.19  
(m, 1H), 7.20-7.52 (m, 9H)。

20

実施例 5 (3 4) : (3 S) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - {1 -  
[ (3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチ  
ル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - イソプロピルピペラジン - 2 , 5 - ジオ  
ン ・ 塩酸塩

25 TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-2.36 (m, 24H), 2.36 (brs, 3H), 2.38 (brs, 3H), 3.04-3.24

(m, 2H), 3.60-4.10 (m, 5H), 4.25 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

実施例 5 (35) : (3S) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - {1 -  
 [ (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチ  
 5 ル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - メチルピペラジン - 2, 5 - ジオン・塩  
 酸塩

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-2.40 (m, 18H), 2.35 (m, 6H), 3.00 (brs, 3H), 3.09 (m,  
 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.82-4.12 (m, 2H), 4.24 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

10

実施例 5 (36) : (3S) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - {1 -  
 [ (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチ  
 ル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 2,  
 5 - ジオン・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-2.40 (m, 18H), 2.35 (brs, 3H), 2.38 (brs, 3H), 3.00-3.20  
 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.49-3.72 (m, 4H), 3.88-4.16 (m, 3H), 4.25 (brs, 2H), 7.40-7.62  
 (m, 5H)。

20 実施例 5 (37) : N - ブチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピペリジ  
 ン - 4 - カルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.52 (m, 4H), 1.82-2.05 (m, 4H),  
 2.49 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s,  
 25 2H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7  
 Hz, 2H)。



実施例 5 (38) : N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.86-0.97 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.89-2.05 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 10 実施例 5 (39) : N-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89-1.00 (m, 5H), 1.18-1.71 (m, 13H), 1.92-2.00 (m, 5H), 2.92-3.55 (m, 6H), 3.51-3.55 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。
- 15

実施例 5 (40) : 1-ベンジル-4-{[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペラジン・2塩酸塩

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.90-2.10 (m, 4H), 3.00-3.60 (m, 12H), 4.30 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 7H)。

- 実施例 5 (41) : 1-(シクロヘキシルメチル)-4-{[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] カルボニル} ピペラジン・2塩酸塩
- 25

T L C : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02-1.43 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 10H), 3.03(d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03-3.69 (m, 12H), 4.31 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5

実施例 5 ( 4 2 ) : N-ブチル-1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

10 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.84-2.04 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 5 ( 4 3 ) : N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85-1.00 (m, 2H), 1.15-1.46 (m, 5H), 1.65-2.13 (m, 8H), 2.49 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 5 ( 4 4 ) : N-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩

25 T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89-1.00 (m, 5H), 1.21-2.00 (m, 18H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.36

(m, 6H), 3.51-3.54 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

実施例 5 (45) : N- {4- [4- ( {4- [ (4-ベンジルピペラジン  
5 -1-イル) カルボニル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェ  
ニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.90-2.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.56 (m, 12H), 4.30 (s,  
2H), 4.39 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
10 7.47-7.55 (m, 7H)。

実施例 5 (46) : N- (4- {4- [ (4- { [4- (シクロヘキシルメ  
チル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} ピペリジン-1-イル) メチル]  
フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

15 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.05-1.43 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.03 (d, J  
= 6.9 Hz, 2H), 3.03-3.63 (m, 12H), 4.31 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 5 (47) : 1- (シクロヘキシルメチル) -4- [1- (4-フェ  
ノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-2-カルボン酸・3  
塩酸

TLC : Rf 0.07 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.01-1.11 (m, 2H), 1.19-1.41 (m, 4H), 1.66-2.02 (m, 8H),  
25 2.19-2.31 (m, 2H), 2.97-3.37 (m, 8H), 3.45-3.64 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.29 (s, 2H),  
4.35 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d,

J=9.0 Hz, 2H)。

実施例 5 (48) : 1-ベンジル-4-[1-(4-フェノキシベンジル)  
ピペリジン-4-イル] ピペラジン-2-カルボン酸・3塩酸

- 5 T L C : R f 0.05 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.86-2.03 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.86-3.62 (m, 11H),  
4.13-4.35 (m, 4H), 4.57 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H),  
7.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.45-7.56 (m, 7H)。

- 10 実施例 5 (49) : 1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-[1-(4-  
フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-2-カルボン酸・  
2塩酸塩

- T L C : R f 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.22-1.57 (m, 5H), 1.67-1.85 (m, 5H), 2.06-2.78 (m, 5H),  
15 2.96-3.23 (m, 4H), 3.46-3.70 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.53  
(s, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.5  
Hz, 2H)。

- 実施例 5 (50) : 1-ベンゾイル-4-[1-(4-フェノキシベンジル)  
20 ピペリジン-4-イル] ピペラジン-2-カルボン酸・2塩酸塩  
T L C : R f 0.09 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.92-2.41 (m, 4H), 2.87-3.95 (m, 11H), 4.31 (s, 2H), 5.53 (s,  
1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 7H)。

- 25 実施例 5 (51) : 4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチル-1-[1-  
(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン・3塩酸

T L C : R f 0.18 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97-1.13 (m, 2H), 1.20-1.44 (m, 3H), 1.55 (d, J=6.5 Hz, 3H),  
1.65-1.95 (m, 6H), 2.08-2.47 (m, 4H), 3.10-3.28 (m, 4H), 3.40-4.21 (m, 10H), 4.33 (s,  
2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.5 Hz,  
5 2H)。

実施例 5 (52) : 4-ベンジル-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン・3塩酸

T L C : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H), 2.01-2.38 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 2H),  
3.38-3.72 (m, 8H), 3.92 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.41 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.47 (d,  
J=13.0 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H),  
7.49-7.53 (m, 5H), 7.58-7.62 (m, 2H)。

15 実施例 5 (53) : 4-(シクロヘキシルカルボニル)-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン・2塩酸塩

T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.16-1.57 (m, 8H), 1.66-1.84 (m, 5H), 2.05-2.75 (m, 5H),  
3.00-4.73 (m, 12H), 4.33 (s, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42  
(m, 2H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H)。

実施例 5 (54) : 4-ベンゾイル-2-メチル-1-[1-(4-フェノキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン・2塩酸塩

25 T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.29-1.55 (br, 3 H, -Me), 2.07-2.54 (m, 4H), 3.09-4.17 (m,

12H), 4.33 (s, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 7H)。

#### 参考例 4

- 5 N- (4- (4-ビス (2-クロロエチル) アミノメチルフェノキシ) フェニル) メタンスルホンアミド

4- (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒド (1.27 g) のジメチルホルムアミド (5 mL) / 酢酸 (0.5 mL) 溶液に、N, N-ビス (2-クロロエチル) アミン (856 mg) を加えて室温で 10 分間攪拌した。得られた溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (31.39 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出物を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して以下の物性値を有する標題化合物  
15 (790 mg) を得た。

TL C : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。

20

実施例 6 : 1- (4- (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンジル) -4- (1-メトキシカルボニルペンチル) ピペラジン

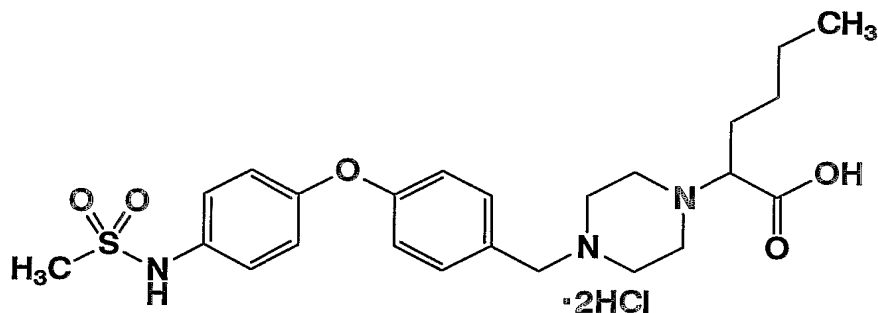
参考例 2 で製造した化合物 (266 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に DL-ノルロイシンメチルエステル・塩酸塩 (117 mg) を加えた。得られた溶液にトリエチルアミン (0.267 mL) と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えて 60°C で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル  
25

で3回抽出した。抽出物を飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物（210 mg）を得た。

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.24 (m, 2H), 7.20 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.70-2.36 (m, 8H), 1.80-1.18 (m, 6H), 0.89 (t, J = 5.4 Hz, 3H)。

- 実施例7 : 2-[4-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペラジン-1-イル]ヘキサン酸・2塩酸塩
- 10



- 実施例6で得られた化合物（210 mg）のエタノール（5 mL）溶液に、2 N水酸化ナトリウム溶液（0.215 mL）を加えて40 °Cで一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : メタノール = 8 : 1）で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物（141.6 mg）を得た。
- 15

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (brt, J = 6.3 Hz, 1H), 3.56-3.34 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H), 1.00-0.86 (m, 3H)。
- 20

実施例 8 : N-シクロヘキシル-2-[4-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペラジン-1-イル] ヘキサナムイド・2 塩酸塩

- 5 実施例 7 で製造した化合物 (46.7mg) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、シクロヘキシルアミン (16.8 $\mu$ L)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (28.2mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (19.87mg) を加えて、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム :  
10 メタノール = 9 : 1) で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物 (22.7mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.50-3.00  
15 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 1.90-1.58 (m, 8H), 1.44 -1.12 (m, 9H), 0.92 (brt, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (3)

- 4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒド、または  
20 は 4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体、DL-ノルロイシンメチルエステル、または DL-ノルロイシンメチルエステルの代わりに相当するアミノ酸誘導体、シクロヘキシルアミン、またはシクロヘキシルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、参考例 4 → 実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操  
25 作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。



実施例 9 (1) : N-(シクロヘキシルメチル)-2-[4-(4-{4-[  
[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペラジン-1-  
イル] ヘキサンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.60-3.28 (m, 8H), 3.15 (dd, J = 7.5, 15.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 7.5, 15.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.90-1.62 (m, 6H), 1.58-1.16 (m, 9H), 1.04-0.88 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

- 10 実施例 9 (2) : N-シクロヘキシル-2-[4-(4-{4-[  
(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペラジン-1-イル] ペン  
タンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (brd, J = 6.6 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.01 (m, 4H), 4.36 (brs, J = 2H), 3.69 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.46-1.14 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

- 20 実施例 9 (3) : 2-(4-{4-[4-(アミノスルホニル) フェノキシ]  
ベンジル} ピペラジン-1-イル)-N-シクロヘキシルヘキサンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.84 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.90 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.63 (brd, J = 11.4 Hz, 2H), 7.18 (brd, J = 11.4 Hz, 2H), 7.13 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80-3.42 (m, 9H), 1.96-1.56 (m, 7H), 1.46-1.18 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考例 5 : t-ブチル 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シクロヘキシ

ルメチルアミノカルボニルピペリジン-4-イルカーバメート

- 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸 (297 mg) のジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (226 mg)、4-N,N-ジメチルアミノピペリジン (144 mg) およびシクロヘキシルメチルアミン (0.15 mL) を加えて、一晩室温で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 40 : 1 ~ 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ジクロロメタン：メタノール = 5 : 1)。

参考例 6 : *t*-ブチル 4-シクロヘキシルメチルアミノカルボニルピペリジン-4-イルカーバメート

- 15 参考例 5 で製造した化合物のメタノール (3 mL) 溶液に、5%パラジウム炭素 (15 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をそのまま次の反応に用いた。

- 20 実施例 10 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン・2 塩酸塩

- 参考例 6 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (5 mL)、酢酸 (0.2 mL) 溶液に、4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンズアルデヒド (274 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (249 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝５０：１～４０：１）で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する標題化合物（１９０ｍｇ）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.49（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）；

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.28-1.18 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H)。

- 10 実施例 11：１－（４－（４－メチルスルホニルアミノフェノキシ）ベンジル）－４－シクロヘキシルメチルアミノカルボニル－４－アミノピペリジン・２塩酸塩

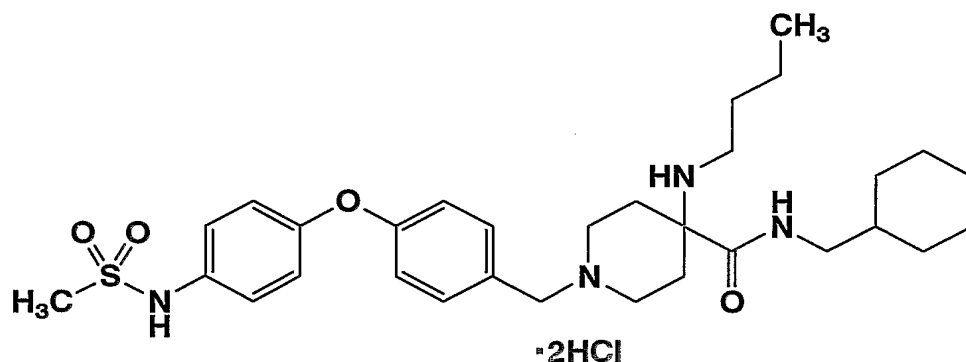
- 実施例 10 で製造した化合物（１９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）、ジオキサン（３ｍＬ）溶液に、４Ｎ塩化水素酢酸エチル水溶液（９ｍ  
15 Ｌ）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。  
TLC：R<sub>f</sub> 0.35（塩化メチレン：メタノール＝１０：１）。

#### 実施例 12（１）および実施例 12（２）

- 20 実施例 11 で製造した化合物のジメチルホルムアミド（３ｍＬ）／酢酸（０.１ｍＬ）溶液に、ブタナール（０.０３ｍＬ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０３ｍｇ）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール：５０：１）、高性能薄層クロマトグラフィー  
25 （ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）で精製し、常法により塩酸塩と

して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 12 (1) : 4-(ブチルアミノ)-N-(シクロヘキシルメチル)-  
 1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)  
 5 ピペリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩



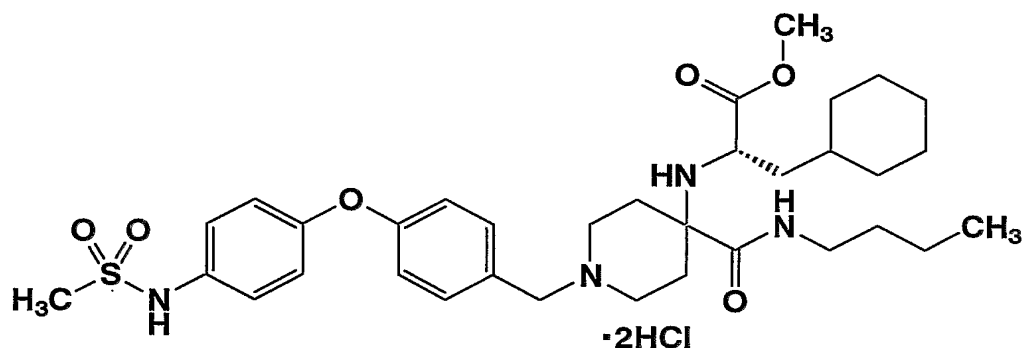
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J =  
 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.20-2.79 (m,  
 10 7H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 8H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.28-1.15  
 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 12 (2) : N-(シクロヘキシルメチル)-4-(ジブチルアミノ)-  
 1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)  
 15 ピペリジン-4-カルボキサミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.37-3.00 (m,  
 8H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 10H),  
 20 1.46-1.17 (m, 7H), 1.05-0.92 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

実施例 13 : メチル (2S) - 2 - { [ 4 - [ (ブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - シクロヘキシルプロパノエート・塩

5 酸塩



実施例 2 で製造した化合物 (200 mg) のメタノール (5.3 mL) 溶液に、L-シクロヘキシルアラニン (91.4 mg)、n-ブチルイソシアニド (50.8  $\mu$ L)、トリエチルアミン (74.5  $\mu$ L) を加え、65°C にて 12 時間攪拌した。  
 10 0°C に冷却し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 (0.3 mL) を加えて攪拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 8 : 1) で精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物 (102.2 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.44 (m, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09-6.96 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 3.80-3.62 (m, 5H), 3.52-3.02 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.30-1.82 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 11H), 1.40-1.10 (m, 6H), 1.04 -0.80 (m, 5H)。

実施例 14 : 1 - ( 4 - ( 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンジル)  
 20 ル) ピペリジン - 4 - イルメタノール

4 - ピペリジルメタノール (1.0 g) および 4 - ( 4 - メチルスルホニルア

ミノフェノキシ) ベンズアルデヒド (2.53 g) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて 5 分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.75 g) を加え 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (20 mL)、酢酸エチル (30 mL) を加えて攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.40 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.00 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 3.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 1.97 (td, J = 11.7, 2.7 Hz, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 2H)。

実施例 15 : 1- (4- (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンジル) -4-ピペリジニルカルボキサルデヒド

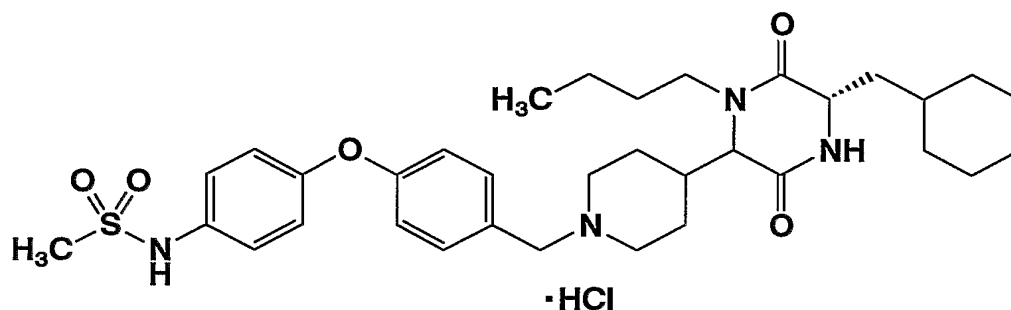
実施例 14 で製造した化合物 (2.40 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.43 mL)、ジメチルスルホキシド (1.99 mL) を加えた。反応液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.96 g) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.04 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

実施例 16 : N- {4- [4- ( {4- [ (5S) -1-ブチル-5- (シクロヘキシルメチル) -3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩

5 酸塩



実施例 15 (500 mg)、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-シクロヘキシルアラニン (396 mg)、*n*-ブチルアミン (0.140 mL) および 2-モルホリノエチルイソシアニド (0.179 mL) のメタノール (13 mL) 溶液に、65℃にて12時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (0.5 mL) を加え2時間攪拌し、濃縮した。塩化メチレン (15 mL)、炭酸水素ナトリウム溶液 (15 mL) を加えて攪拌し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣に 1.25M 酢酸/酢酸エチル溶液 (20 mL) を加えて70℃にて12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、炭酸水素ナトリウム (15 mL) を加えて攪拌し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=8：1) で精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物 (470.4 mg) を得た。

15 20

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム：メタノール=5：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 8.7 Hz, 2H),  
 7.08-7.00 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (m, 1 : 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.88 (d, J = 5.2  
 Hz, 1 : 2H), 3.82 (d, J = 6.0 Hz, 1 : 2H), 3.80 (m, 1 : 2H), 3.60-3.48 (m, 2H),  
 3.08-2.78 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 1H), 2.10-1.44 (m, 13H), 1.40-1.12 (m,  
 5 6H), 1.10-0.84 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3 : 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 : 2H)。

### 実施例 16 (1) ~ (3)

N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-シクロヘキシルアラニンの代わりに  
 に相当するカルボン酸を用いて、4- (4-メチルスルホニルアミノフェノ  
 10 キシ) ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例 1  
 4 → 実施例 15 → 実施例 16 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を  
 有する本発明化合物を得た。

実施例 16 (1) : N- (4- {4- [ (4- { (5R) -1-ブチル-5  
 15 - [ (R) -シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] -3, 6-ジオキソピ  
 ペラジーン-2-イル} ピペリジーン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニ  
 ル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H),  
 20 7.07-7.00 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.98-3.72 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H),  
 3.26 (m, 1H), 3.06-2.78 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.18 (m, 1H), 2.14-1.86 (m, 4H),  
 1.86-1.48 (m, 7H), 1.44-0.82 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 16 (2) : 4- [4- ( {4- [ (5S) -1-ブチル-5- (シ  
 25 クロヘキシルメチル) -3, 6-ジオキソピペラジーン-2-イル] ピペリジ  
 ン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩



T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (m, 1/2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 3/2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.10-2.78 (m, 3H),  
5 2.36-1.92 (m, 5H), 1.90-1.44 (m, 10H), 1.40-1.14 (m, 5H), 1.04-0.82 (m, 5H)。

実施例 16 (3) : 4 - { 4 - [ ( 4 - { ( 5 R ) - 1 - ブチル - 5 - [ ( R ) - シクロヘキシル ( ヒドロキシ ) メチル ] - 3 , 6 - ジオキソピペラジーン - 2 - イル } ピペリジン - 1 - イル ) メチル ] フェノキシ } 安息香酸・塩酸塩

10 T L C : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.07-8.00 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.17 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.00-3.74 (m, 2H), 3.72-3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.16-1.88 (m, 5H), 1.88-1.48 (m, 6H), 1.44-0.84 (m, 10H)。

15

#### 参考例 7

1 - ベンジル - 4 - [ N - ( 2 - ジメトキシエチル ) アミノ ] ピペリジン

4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン ( 5 g ) のジメチルホルムアミド ( 100 mL ) 溶液にジメトキシアセトアルデヒド ( 5.5 mL ) 、 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 8.36 g ) 、 酢酸 ( 1.5 mL ) を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : メタノール = 40 : 1 ~ 1 : 1 ) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 ( 2.74 g ) を得た。

25 T L C : R f 0.27 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1)

N M R (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.20 (m, 5H), 4.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (s,

6H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.74 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H)。

#### 参考例 8

- 5 1-ベンジル-4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニルアミノアセチル)アミノ)ピペリジン

- 参考例 7 で製造した化合物 (2.74 g) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (2.82 g)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (2.4 g) および N-シクロヘキシルカルボニルグリシン (2.0 g) を加え、一晩室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1)。

参考例 9 : 4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニルアミノアセチル)アミノ)ピペリジン

- 参考例 7 で製造した化合物 (900 mg) のメタノール (8 mL) 溶液に水酸化パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、50 °C で 3 時間攪拌した。放冷後、反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、濾液を濃縮して標題化合物を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。
- 20

- 25 実施例 17 : 1-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル)-4-(N-(2-ジメトキシエチル)-N-(2-シクロヘキシルカルボニルアミノアセチル)アミノ)ピペリジン

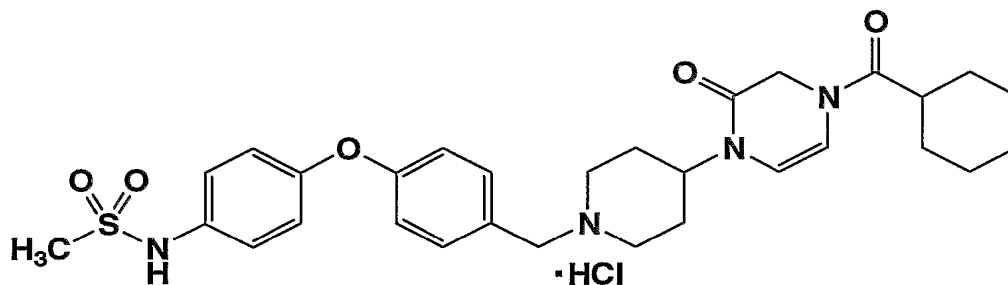
ルボニルアミノアセチル) アミノ) ピペリジン

参考例 9 で製造した化合物 (300 mL) のジメチルホルムアミド (5 mL) / 酢酸 (0.2 mL) 溶液に、4- (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒド (270 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (268 mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=30：1～10：1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (223 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル：メタノール=10：1) ;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.29-7.21 (m, 4H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 16.5, 4.0 Hz, 2H), 3.56 -3.33 (m, 6H), 3.40 (s, 6H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.19-1.22 (m, 15H)。

実施例 18 : N- {4- [4- ( {4- [4- (シクロヘキシルカルボニル) -2-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-1 (2H) -イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 17 で製造した化合物のトルエン (9 mL) 懸濁液に p-トルエンスルホン酸 (20 mg) を加え、100℃にて3時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝30：1）、高性能薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝15：1）にて精製し、常法により塩酸塩として、以下の物性値を有する本発明化合物（20 mg）を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (塩化メチレン：メタノール＝10：1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.26-1.21 (m, 15H)。

10

実施例 18 (1) : 1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -4- (シクロヘキシルカルボニル) -3, 4-ジヒドロピラジン-2 (1H) -オン・塩酸塩

- 参考例 17 で製造した化合物の代わりに参考例 8 で製造した化合物を用いて、実施例 18 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン：メタノール＝10：1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (s, 5H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.6-3.56 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.69 (m, 20 1H), 2.19-1.29 (m, 14H)。

実施例 19 :

- E 体 : 4- [4- ( {4- [ (E) - (4-ブロモフェニル) (エトキシイミノ) メチル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

25

Z 体 : 4- [4- ( {4- [ (Z) - (4-ブロモフェニル) (エトキシイ

ミノ) メチル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

実施例 5 (15) で製造した化合物 (912 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に、ピリジン (5 mL) および O-エチルヒドロキシアミン塩酸塩 (340 mg) を加え 3 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を濃縮し、水および 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール 25 : 1) にて精製した後、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (E 体 : 409 mg、Z 体 : 500 mg) を得た。

E 体 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.38-3.48 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

Z 体 :

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

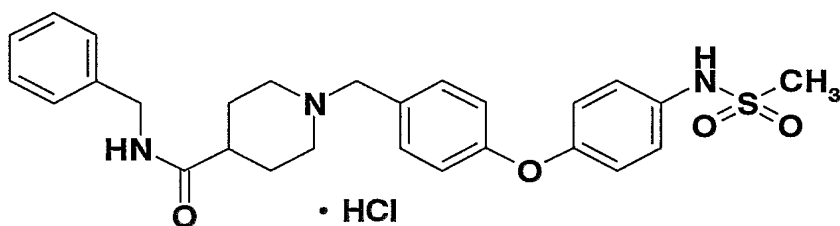
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.03 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

#### 実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (79)

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、および 4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒドまた

は相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 20 (1) : N-ベンジル-1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニルカルボキサミド・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.92-2.03 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (2) : 4-[4-( {4-[(シクロヘキシルアセチル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94-1.00 (m, 2H), 1.14-1.30 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.99-2.17 (m, 5H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (3) : 4-[4-( {4-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-1-ピペリジニル}メチル)フェノキシ]安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.90-2.08 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5 実施例 20 (4) : 4 - [ 4 - ( { 4 - [ (ブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピペリジニル } メチル) フェノキシ ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.53 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 4H), 3.51-3.53 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (5) : 4 - { 4 - [ ( 4 - { [ (シクロヘキシルメチル) アミノ ] カルボニル } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } 安息香酸・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.87 (m, 2H), 1.19 -1.31 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 5H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (6) : N - (シクロヘキシルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) - 4 - ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.82-1.02 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (brt, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22 -3.45 (m, 4H),

4.32 (s, 2H), 6.98-7.01 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 8.09 (m, 1H)。

実施例 20 (7) : N- (シクロヘキシルメチル) - 4-メトキシ-1- (4  
5 - {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピ  
ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.04 (m, 2H), 1.18-1.40 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.60-1.90  
(m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.20-3.52 (m, 7H), 4.33 (s, 2H),  
10 7.02-7.18 (m, 4H), 7.45 (brt, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (brt, J = 8.7 Hz, 2H), 8.08 (m,  
1H)。

実施例 20 (8) : N- [4- (4- { [4- (シクロヘキシルカルボニル)  
- 1-ピペラジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミ  
15 ド・塩酸塩

T L C : R f 0.89 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18-1.56 (m, 5H), 1.64-1.85 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m,  
3H), 2.90-3.20 (m, 3H), 3.32-3.58 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.67 (m, 1H),  
20 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz 2H)。

実施例 20 (9) : N- [4- (4- { [4- (シクロヘキシルアセチル)  
- 1-ピペラジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミ  
ド・塩酸塩

T L C : R f 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.06 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.31  
(brd, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86-3.18 (m, 3H), 3.36-3.60 (m, 3H), 4.21 (m,



1H), 4.35 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (10) : N-(シクロヘキシルメチル)-4-メチル-1-(4-  
5 - {4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-4-ピ  
ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.00 (m, 2H), 1.12-1.32 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.62-1.80  
(m, 6H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 4H), 4.22  
10 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.46 (brd, J = 8.7 Hz, 2H),  
7.81 (m, 1H)。

実施例 20 (11) : 4-ブトキシ-N-(シクロヘキシルメチル)-1-  
(4-{4-[ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-4-  
15 -ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.87 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82-1.04 (m, 2H), 1.10-1.58 (m, 7H),  
1.58-1.78 (m, 6H), 2.06-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 3.08-3.44  
(m, 6H), 4.32 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (brd, J = 8.7  
20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H)。

実施例 20 (12) : N-シクロヘキシル-4-(4-{4-[ (メチルス  
ルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミ  
ド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.77 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.08-1.44 (m, 5H), 1.58-1.92 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.60

(m, 9H), 4.31 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.49 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 20 (13) : N-ベンジル-4-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.95 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.18-7.36 (m, 7H), 7.44-7.56 (m, 2H)。

10

実施例 20 (14) : 4-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.95 (s, 3H), 3.10-3.42 (m, 8H), 4.29 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.21-7.40 (m, 6H), 7.49 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (15) : N-[4-(4-{[4-(シクロヘキシルアセチル)-1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.02 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (16) : N- (4- {4- [ (4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.71-2.16 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.53 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (17) : 1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.83-2.21 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 20 (18) : ベンジル 1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジンカルボキシレート・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.85-1.94 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (19) : t-ブチル 1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニルカルバメート

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.42 (s, 9H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.07-2.14

(m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5 実施例 20 (20) : N- {4- [4- (1-ピペリジニルメチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.48-1.97 (m, 6H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (21) : N- [1- (4- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] -2-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセトアミド・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.20-1.40 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 2H), 1.88-2.21 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.30-3.46 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 20 (22) : 1- (4- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18-1.32 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.96-3.11 (m, 4H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.49-3.58

(m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (23) : 4-メチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスル  
5 ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] ベンゼンス  
ルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.56-1.76 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (s,  
3H), 3.00 (m, 1H), 3.14-3.45 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m,  
10 2H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.72-7.80 (m, 2H)。

実施例 20 (24) : N-{[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) ア  
ミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] カルボニル} ベンゼン  
スルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.68-1.86 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.95 (s,  
3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.98-7.06 (m, 4H), 7.22-7.36  
(m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.00 (brd, J = 7.5 Hz,  
2H)。

20

実施例 20 (25) : N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミ  
ノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] メタンスルホンアミド・  
塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.70-1.92 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (s,  
3H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.28 -3.46 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 6.98 -7.10 (m,

4H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H)。

実施例 20 (26) : 4-[(シクロヘキシルカルボニル) アミノ] -1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-  
5 -ピペリジンカルボン酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18-1.48 (m, 6H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.16-2.42 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.26-3.41 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.28 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H) 。

10

実施例 20 (27) : 4-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プ  
タンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 8) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-0.96 (m, 2H), 1.12-1.30 (m, 6H), 1.54-1.84 (m, 9H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 20 (28) : 3-シクロヘキシル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プ  
ロパンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 8) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.83-0.98 (m, 2H), 1.12-1.53 (m, 4H), 1.48 (dd, J = 6.6, 15.0 Hz, 2H), 1.60-1.78 (m, 7H), 2.04-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 2H), 3.35-3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J =

8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (29) : N- [1- ( {1- [4- (アミノスルホニル) フェ  
ニル] -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル} メチル) -4-  
5 ピペリジニル] -2-シクロヘキシルアセトアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05  
(d, J = 6.6 Hz, 2H) 2.10-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H),  
3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J =  
10 7.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (30) : 2-シクロヘキシル-N- {1- [ (1- {4- [ (シ  
クロヘキシルアミノ) スルホニル] フェニル} -3, 5-ジメチル-1H-  
ピラゾール-4-イル) メチル] -4-ピペリジニル} アセトアミド・2塩  
15 酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.60-1.90 (m, 13H),  
2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.00-3.20 (m,  
3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J  
20 = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (31) : 2-シクロヘキシル-N- [1- ( {1- [4- ( { [2  
- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} スルホニル) フェニル] -3, 5-  
ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル} メチル) -4-ピペリジニル] ア  
25 セトアミド・3塩酸塩

TLC : Rf 0.08 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.10-3.20 (m, 6H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

5

実施例 20 (32) : 2-シクロヘキシル-N- [1- ( {3, 5-ジメチル-1- [4- ( { [2- (4-モルホリニル) エチル] アミノ} スルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-4-イル} メチル) -4-ピペリジニル] アセトアミド・3 塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 8H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15

実施例 20 (33) : 2-シクロヘキシル-N- {1- [ (1- {4- [ (ジメチルアミノ) スルホニル] フェニル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -4-ピペリジニル} アセトアミド・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H)。

25 実施例 20 (34) : 2-シクロヘキシル-N- (1- { [1- (4- { [ (2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3, 5



ージメチルー 1 H-ピラゾールー 4-イル] メチル} - 4-ピペリジニル)  
アセトアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05  
5 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 2.10-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.87 (s, 3H),  
3.10-3.20 (m, 2H), 3.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz,  
2H), 3.93 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 2 0 ( 3 5 ) : 2-シクロヘキシルー N- { 1 - [ ( 1 - { 4 - [ (ジ  
10 エチルアミノ) スルホニル] フェニル} - 3 , 5-ジメチルー 1 H-ピラゾ  
ールー 4-イル) メチル] - 4-ピペリジニル} アセトアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.10-1.40 (m, 3H),  
1.60-1.75 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H),  
15 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H),  
3.94 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例 2 0 ( 3 6 ) : 2-シクロヘキシルー N- [ 1 - ( { 3 , 5-ジメチ  
ルー 1 - [ 4 - ( 4-モルホリニルスルホニル) フェニル] - 1 H-ピラゾ  
20 ールー 4-イル} メチル) - 4-ピペリジニル] アセトアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 6H),  
1.75-1.90 (m, 2H), 2.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s,  
3H), 3.02 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.7  
25 Hz, 4H), 3.94 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 。

実施例 20 (37) : 2-シクロヘキシル-N- {1- [ (3, 5-ジメチル-1- {4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) スルホニル] フェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -4-ピペリジニル} アセトアミド・2塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 4H), 3.90-4.10 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

10

実施例 20 (38) : エチル [4- ( {4- [4- ( {4- [ (シクロヘキシルアセチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) -1-ピペラジニル] アセテート・3塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.40-4.00 (m, 11H), 4.22 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (39) : 2-シクロヘキシル-N- {1- [ (3, 5-ジメチル-1- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -4-ピペリジニル} アセトアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 8H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),

3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 4H)。

実施例 20 (40) : 2-シクロヘキシル-N-[1-(4-{2,6-ジ  
メチル-4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)-4  
5 -ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03  
(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H),  
3.40-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.84 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H),  
10 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (41) : N-(1-{4-[4-(アミノスルホニル) フェノ  
キシ] ベンジル}-4-ピペリジニル)-2-シクロヘキシルアセトアミド・  
塩酸塩

15 TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.92 (m,  
1H), 4.32 (s, 2H), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H)。

20 実施例 20 (42) : 2-シクロヘキシル-N-(1-{4-[4-(メチ  
ルスルホニル) フェノキシ] ベンジル}-4-ピペリジニル) アセトアミド・  
塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.05  
25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 3.91 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J

= 8.6 Hz, 2H)。

実施例 20 (43) : 2-シクロヘキシル-N-[1-( {4'-[ (メチル  
スルホニル) アミノ] -1, 1'-ビフェニル-3-イル} メチル) -4  
5 -ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.02  
(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 3.90 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.67 (d, J  
10 = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H)。

実施例 20 (44) : 2-シクロヘキシル-N-(1-{4-[4-(メチ  
ルスルファニル) フェノキシ] ベンジル} -4-ピペリジニル) アセトアミ  
ド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03  
(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 3.90 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H)  
7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (45) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[ (メチルスル  
ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プロパンア  
ミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.70 (m,  
4H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H),

3.00-3.40 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 20 (46) : N-ベンジル-N- [1- (4- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] プロパン  
5 アミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H),  
2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.22 (s,  
10 2H), 4.40 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 4H), 7.22-7.46 (m, 7H), 7.45 (d, J =  
8.4 Hz, 2H)。

実施例 20 (47) : N- (2-メトキシエチル) -N- [1- (4- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジ  
15 ニル] プロパンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.42 (q, J = 7.4 Hz,  
2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.60 (m,  
4H), 4.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.51-7.56 (m,  
20 2H)。

実施例 20 (48) : N- (3-ヒドロキシブチル) -N- [1- (4- {4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジ  
ニル] プロパンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60-1.80 (m,

2H), 1.80-2.40 (m, 6H), 2.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 5 実施例 20 (49) : N-(シクロヘキシルメチル)-N-[1-(4-{4-(メチルスルホニル)アミノ}フェノキシ)ベンジル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.87-0.91 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 15 実施例 20 (50) : 4-(アセチルアミノ)-N-(シクロヘキシルメチル)-1-(4-{4-(メチルスルホニル)アミノ}フェノキシ)ベンジル)-4-ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.00 (m, 2H), 1.08-1.32 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 2.05 (brs, 3H), 2.10-2.50 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.04-3.50 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.28 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 25 実施例 20 (51) : 4-[4-( {4-[ (シクロヘキシルアセチル)アミノ] -1-ピペリジニル} メチル)フェノキシ]フェニルメタンスルホネート・塩酸塩

T L C : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例 2 0 ( 5 2 ) : N - (シクロプロピルメチル) - N - [ 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] プロパンアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.30-0.40 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 2H)。

15

実施例 2 0 ( 5 3 ) : N - ( 2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89-0.97 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 7H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.87-2.04 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 2 0 ( 5 4 ) : 2 - シクロヘキシル - N - ( 1 - { 4 - [ 4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ] ベンジル} - 4 - ピペリジニル) アセトアミ

ド・塩酸塩

T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m,  
 5 2H), 3.90 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 2 0 ( 5 5 ) : N - [ 2 - (エチルスルファニル) エチル ] - 1 - ( 4  
 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) - 4 - ピ  
 10 ペリジンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.88-2.08 (m, 4H), 2.46-2.67 (m, 5H),  
 2.94-3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.28 (s,  
 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48  
 15 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 2 0 ( 5 6 ) : 2 - シクロヘキシル - N - [ 1 - ( 4 - { 2 - メトキ  
 シー 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) - 4 - ピ  
 ペリジニル ] アセトアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.03  
 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m,  
 2H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 6.83-6.94 (m, 3H), 6.99-7.05 (m, 2H),  
 7.39-7.45 (m, 2H)。

25

実施例 2 0 ( 5 7 ) : 2 - シクロヘキシル - N - [ 1 - ( 4 - { 3 - [ (メ



チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.10 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 8H), 2.04  
 5 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H)。

実施例 20 (58) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - (シクロヘキシルアセチル)  
 10 - 3 - メチル - 1 - ピペラジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタン  
 スルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.82-1.44 (m, 8H), 1.60-1.85 (m, 6H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.95  
 15 (s, 3H), 2.95-3.65 (m, 5H), 4.10-5.15 (m, 4H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (59) : 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル シクロヘキシルカルバメート・塩酸塩

20 T L C : R f 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.06-1.42 (m, 6H), 1.54-1.92 (m, 6H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.26  
 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.58 (m, 5H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 4.2, 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 20 (60) : (2R, 3R) - 3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 2 - ( { [ 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ

シ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] カルボニル} アミノ) プロパン酸・塩  
酸塩

T L C : R f 0.23 (塩化メチレン : メタノール = 8 : 2) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00-1.34 (m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 4H), 1.83-2.11  
5 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.51 (t, J =  
6.0Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.39 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (61) : N - ブチル - 2 - シクロヘキシル - N - [1 - (4 -  
10 {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペ  
リジニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.10 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),  
1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H),  
15 2.96 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.80  
(m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H),  
7.55-7.61 (m, 2H)。

実施例 20 (62) : 4 - [4 - ( {4 - [ブチル (ヘキサノイル) アミノ]  
20 - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H),  
1.50-1.70 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H),  
3.50-3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J =  
25 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 20 (63) : 4- [4- ( {4- [ベンジル (ヘキサノイル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
5 1.88-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.50-3.60 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H),  
7.13-7.37 (m, 7H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01-8.04 (m, 2H)。

実施例 20 (64) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [1- (4-  
10 {2- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),  
1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
15 2.98 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98  
(m, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 3H)。

実施例 20 (65) : ベンジル ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスル  
20 ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] カルバメー  
ト・塩酸塩

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H),  
1.88-2.00 (m, 2H), 2.09-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.17-3.28 (m,  
2H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
25 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (66) : ベンジル アリル [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] カルバメート・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.90-2.01 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.89 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.09-5.21 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.83 (ddd, J = 22.5, 10.2, 5.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 20 (67) : ベンジル 2-ブチニル [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] カルバメート・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.75 (t, J = 2.1Hz, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.18-2.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 4.03 (d, J = 2.1Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 20 (68) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N-(1 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 4 - フェノキシベンジル} - 4 - ピペリジニル) アセトアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H),

7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

実施例 20 (69) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- {1- [4-  
(4-ニトロフェノキシ) ベンジル] -4-ピペリジニル} アセトアミド・

5 塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz,  
10 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 2H)。

実施例 20 (70) : 4- [4- ( {4- [ブチル (シクロヘキシルアセチ  
ル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル メタン  
スルホネート・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
3.00-3.20 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.11  
(d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20

実施例 20 (71) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [1- (4-  
{2-メチル-4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル)  
-4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H),

2.30-2.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H),  
4.25 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H),  
7.44-7.49 (m, 2H)。

- 5 実施例 20 (72) : N-ブチル-2-シクロヘキシル-N- [1- (4-  
 {2, 6-ジメチル-4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベ  
ンジル) -4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
10 1.40-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
2.30-2.40 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H),  
4.24 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 実施例 20 (73) : N-ブチル-N- [1- (4- {2-クロロ-4- [ (メ  
15 チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] -  
2-シクロヘキシルアセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H),  
1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 8H), 2.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
20 3.01 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.99  
(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J  
= 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H)。

- 実施例 20 (74) : (2R) -2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-N  
25 - [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジ  
ル) -4-ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.06-1.38 (m, 5H), 1.45-1.94 (m, 8H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
5 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 20 (75) : (2S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - N - [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.06-1.38 (m, 5H), 1.45-1.94 (m, 8H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 20 (76) : メチル 2 - [4 - ( {4 - [ブチル (シクロヘキシルアセチル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] ベンゾエート・塩酸塩

T L C : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 6H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

25

実施例 20 (77) : 2 - [4 - ( {4 - [ブチル (シクロヘキシルアセチル

ル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95-1.05 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 5H),  
 5 1.50-1.80 (m, 8H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H),  
 3.01 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.95  
 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.7 Hz,  
 1H)。

10 実施例 20 (78) : (2R) - N - ブチル - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒ  
 ドロキシ - N - [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノ  
 キシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-2.58 (m, 22H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60  
 15 (m, 2H), 3.94-4.17 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H)。

実施例 20 (79) : (2S) - N - ブチル - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒ  
 ドロキシ - N - [1 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノ  
 20 キシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-2.58 (m, 22H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60  
 (m, 2H), 3.94-4.17 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H)。

25

実施例 20 (80) : (3, 4 - トランス) - N - (シクロヘキシルメチル)



－3－メチル－1－（4－{4－[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル）－4－ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

N M R (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.84-1.04 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.14-1.34 (m, 4H),  
 5 1.48 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.72 (m, 1H),  
 2.88-3.12 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.22-3.60 (m, 2H), 4.28 (brs, 2H), 7.00-7.18 (m, 4H),  
 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (81) : (3, 4-シス)－N－（シクロヘキシルメチル）－  
 10 3－メチル－1－（4－{4－[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル）－4－ピペリジンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.25 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

N M R (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.82-1.06 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13-1.34 (m, 4H),  
 1.46 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.92-2.24 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 2H),  
 15 2.95 (s, 3H), 3.13-3.62 (m, 4H), 4.29 (brs, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0  
 Hz, 2H), 7.51 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 20 (82) : N－（シクロヘキシルメチル）－1－（4－{4－[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}ベンジル）－3－アゼチジンカルボ  
 20 キキサミド・塩酸塩

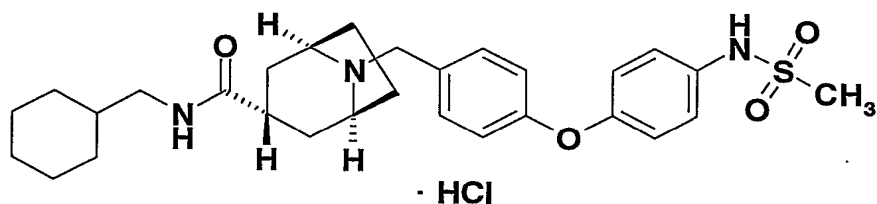
T L C : R f 0.73 (クロロホルム：メタノール＝5：1)；

N M R (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.80-1.02 (m, 2H), 1.19-1.35 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.60-1.80  
 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.12-4.32 (m, 4H), 4.39 (s, 2H),  
 6.98-7.06 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 20 (83) : (1R, 3S, 5S)－N－（シクロヘキシルメチル）

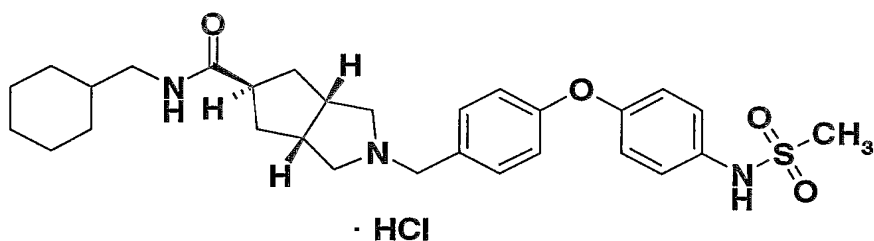
－ 8 － （ 4 － { 4 － [ （ メチルスルホニル ） アミノ ] フェノキシ } ベンジル ）  
 － 8 － アザビスクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン－ 3 － カルボキサミド ・ 塩酸塩



T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

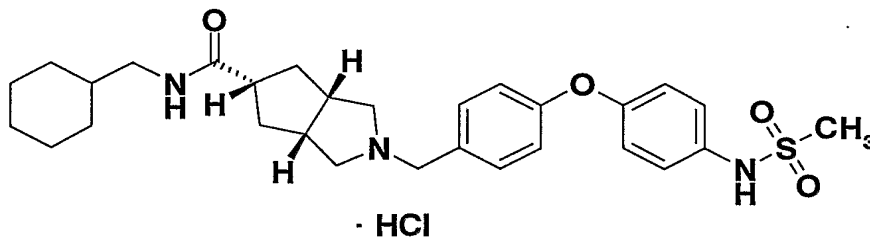
- 5 N M R (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.85-1.04 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 10 実施例 20 (84) : (3 a R , 5 s , 6 a S ) - N - ( シクロヘキシルメチル ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) オクタヒドロシクロペンタ [ c ] ピロール－ 5 － カルボキサミド ・ 塩酸塩



- 15 T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.80-1.02 (m, 2H), 1.04-1.36 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.60-2.18 (m, 9H), 2.76-3.04 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 3.60-3.78 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H)。

実施例 20 (85) : (3aR, 5r, 6aS) - N - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (4 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - カルボキサミド・塩酸塩



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.36 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.78-3.40 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H)。

10

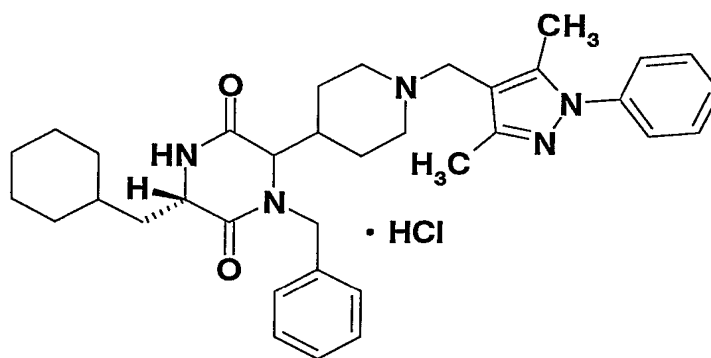
#### 実施例 21 (1) ~ (11)

N - (n-ブトキシカルボニル) - L - シクロヘキシルアラニンまたは相当するカルボン酸誘導体を、4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を、そしてn-ブチルアミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

15

実施例 21 (1) : (3S) - 1 - ベンジル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - {1 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ピペリジニル} - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

20



T L C : R f 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.82-2.42 (m, 24H), 2.80-3.12 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 4H), 5.12-5.38 (m, 1H), 7.20-7.62 (m, 10H)。

5

実施例 2 1 (2) : (3 S) - 1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

T L C : R f 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.08 (m, 5H), 1.10-1.42 (m, 6H), 1.42-2.38 (m, 14H), 2.78-3.08 (m, 3H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.62-4.14 (m, 3H), 4.26 (brs, 2H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H)。

実施例 2 1 (3) : (3 R) - 1 - ブチル - 3 - [(R) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

15

T L C : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.86-2.48 (m, 23H), 2.81-3.08 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.64-4.00 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 7.00-7.07 (m, 20 4H), 7.18 (m, 1H), 7.28-7.52 (m, 4H)。

実施例 2 1 (4) : (3 S) - 3 - ベンジル - 1 - ブチル - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.78-2.30 (m, 12H), 2.52-3.96 (m, 9H), 4.14-4.28 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.98-7.52 (m, 14H)。

10 実施例 2 1 (5) : (3 S) - 1 - ブチル - 3 - シクロヘキシル - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.78-1.00 (m, 3H), 1.00-2.38 (m, 20H), 2.78-3.08 (m, 3H), 3.48-4.04 (m, 5H), 4.26 (m, 2H), 6.98 - 7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 4H)。

15 実施例 2 1 (6) : (3 S) - 1 - ブチル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.76-1.01 (m, 3H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.44-1.72 (m, 3H), 1.86-2.38 (m, 4H), 2.80-3.08 (m, 3H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.64-4.12 (m, 5H), 4.26 (brs, 2H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 4H)。

25 実施例 2 1 (7) : (3 S) - 1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - {1 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ピペリジニル} - 2, 5 - ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.86-1.08 (m, 5H), 1.16-2.12 (m, 20H), 2.39 (m, 6H), 2.78-3.16 (m, 3H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.76-4.14 (m, 3H), 4.24 (brs, 2H), 7.47-7.56 (m, 5H)。

5

実施例 21 (8) : (3R) - 1-ブチル-3-[(R)-シクロヘキシル  
(ヒドロキシ)メチル]-6-{1-[(3,5-ジメチル-1-フェニル  
-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ピペリジニル}-2,5-  
ピペラジンジオン・塩酸塩

10 TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90-2.14 (m, 23H), 2.32-2.40 (m, 6H), 2.80-3.14 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.68-4.00 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.24 (brs, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H)。

15 実施例 21 (9) : (3S) - 3-ベンジル-1-ブチル-6-{1-[(3,  
5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-  
-ピペリジニル}-2,5-ピペラジンジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.78-2.40 (m, 12H), 2.32-2.40 (m, 6H), 2.32-3.95 (m, 8H), 4.12-4.44 (m, 4H), 7.10-7.28 (m, 5H), 7.40-7.61 (m, 5H)。

実施例 21 (10) : (3S) - 1-ブチル-3-シクロヘキシル-6-{1-  
-[(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メ  
チル]-4-ピペリジニル}-2,5-ピペラジンジオン・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.00 (m, 3H), 1.02-2.22 (m, 20H), 2.32-2.40 (m, 6H),

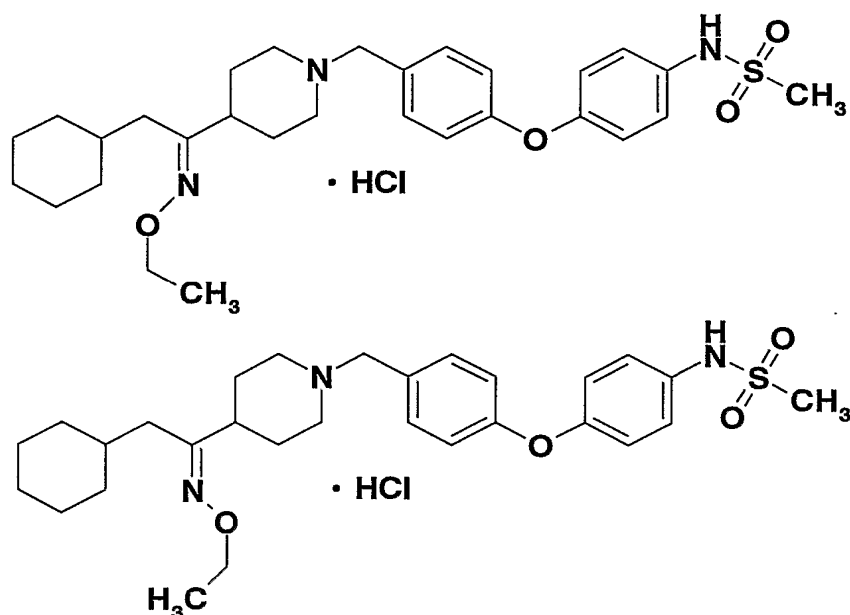
2.80-3.18 (m, 3H), 3.58-4.08 (m, 5H), 4.24 (brs, 2H), 7.40-7.60 (m, 5H)。

実施例 2 1 (1 1) : (3 S) - 1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル)  
- 6 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピペ  
5 ラジノン・2 塩酸塩

T L C : R f 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85-1.10 (m, 2H), 1.16-1.42 (m, 6H),  
1.46-2.10 (m, 13H), 2.21 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.34-3.72 (m,  
5H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.36-7.44 (m,  
10 2H), 7.54 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 2 2 : N - {4 - [4 - ( {4 - [ (1 E) - 2 - シクロヘキシル -  
N - エトキシエタンイミドイル] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ]  
フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩および N - {4 - [4 - ( {4 -  
15 [ (1 Z) - 2 - シクロヘキシル - N - エトキシエタンイミドイル] - 1 -  
ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩  
酸塩の混合物



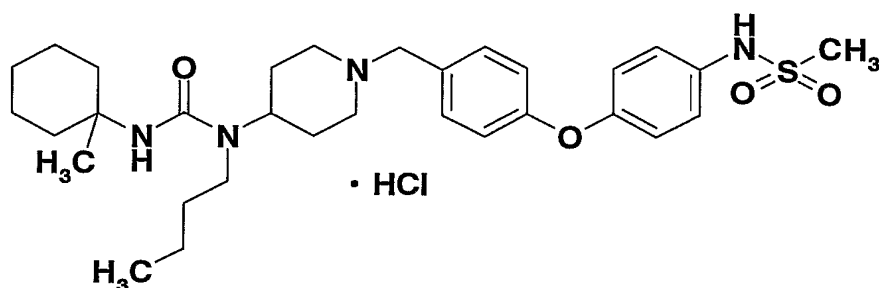
実施例 5 (15) で製造した化合物の代わりに実施例 20 (15) で製造した化合物を用いて、実施例 19 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.67, 0.73 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-1.06 (m, 2H), 1.08-1.36 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.58-2.18 (m, 9H), 2.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.47 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

10

実施例 23 : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンсульホンアミド・塩酸塩





実施例 3 で製造した化合物 (117 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) - トリエチルアミン (0.1 mL) 溶液に、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸 (50 mg)、ジフェニルホスホリルアジド (0.077 mL) を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および高性能薄層クロマトグラフィーにて精製し、常法により塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (58 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 12H), 1.32 (s, 3H), 1.87-2.07 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

15

### 実施例 23 (1) ~ (151)

実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸または相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付し、必要に応じて常法により加水分解または脱保護を行うことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 23 (1) : 3 - [ ( { [ 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニル)

アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} カルボニル)  
アミノ] 安息香酸・塩酸塩

T L C : R f 0.75 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.70-1.96 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.20  
5 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J  
= 8.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H),  
8.04 (s, 1H)。

実施例 2 3 (2) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { ブチル [ ( ブチルアミノ )  
10 カルボニル] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } フェニル )  
メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40-1.26 (m,  
4H), 1.56-1.42 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17-3.05  
15 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 2 3 (3) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { ブチル [ ( t - ブチルアミ  
20 ノ ) カルボニル] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } フェ  
ニル ) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.65 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 2H),  
1.58-1.44 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.15-3.02 (m,  
4H), 3.58-3.50 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d,  
25 J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (4) : N-(4-{4-[ (4-{ブチル [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95-1.10 (m, 18H), 2.20-2.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 10 実施例 23 (5) : N-(4-{4-[ (4-{ベンジル [(ブチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-0.95 (m, 3H), 1.14-1.50 (m, 4H), 1.86-2.09 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (6) : N-(4-{4-[ (4-{ベンジル [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02-1.40 (m, 6H), 1.52-2.08 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.44-3.60 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 23 (7) : N- (4- {4- [ (4- {ベンジル [ (エチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02-1.13(m, 3H), 1.84-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.15-3.21(m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 10 実施例 23 (8) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (2-メトキシエチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.12-1.44 (m, 6H), 1.54-2.13 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 5H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (9) : 4- [ ( { [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.71-1.82 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.99-3.17 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

実施例 23 (10) : N- [4- (4- { [4- (2, 4-ジオキソ-1, 4-ジヒドロ-3 (2H) -キナゾリニル) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.93-1.97 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96-3.30 (m, 4H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.02 (m, 1H)。

10

実施例 23 (11) : N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル) (ブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.51-3.63 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (12) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フェニルエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.20-1.46 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 4H), 3.39 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H),

7.06 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.13-7.27 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

実施例 23 (13) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-フルオ  
5 ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H),  
1.94-2.02 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.22-3.32 (m,  
10 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.27-7.33 (m,  
4H), 7.50 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

実施例 23 (14) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 5-ジ  
メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチ  
15 ル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H),  
1.95-2.04 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
3.04-3.16 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
20 6.91-7.10 (m, 7H), 7.29 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H)。

実施例 23 (15) : N- [4- (4- { [4- (ベンジル { [ (4-フル  
オロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.82 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.94-2.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.44-3.55

(m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 9H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (16) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
5 ニル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシエチル) アミノ] -1-ピペリ  
ジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98-2.08 (m, 2H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18  
(m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44-3.64 (m, 6H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.06 (m,  
10 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.29 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (17) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [3- (メチ  
ルスルファニル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] -1-ピペリジ  
15 ニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H),  
1.93-2.04 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H),  
3.24-3.34 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.76 (m, 1H),  
20 7.00-7.22 (m, 7H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (18) : N- {4- [4- ( {4- [ベンジル ( { [3- (メ  
チルスルファニル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] -1-ピペリ  
ジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.90-2.02 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.95 (s,

3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 4.23(s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.25-7.39 (m, 9H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 5 実施例 23 (19) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-クロロ-6-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H),  
10 1.96-2.06 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 15 実施例 23 (20) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (メシチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H),  
20 1.94-2.04 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 25 実施例 23 (21) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (3-アセチルフェニル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチ



ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H),  
 1.96-2.06 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.19 (m, 2H),  
 5 3.25-3.35 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (d,  
 J = 8.7Hz, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.2Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 1.5, 1.2Hz, 1H),  
 8.00 (m, 1H)。

10 実施例 2 3 ( 2 2 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ ( ベンジルアミノ ) カ  
 ルボニル ] ( ブチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル ) フェノキシ ]  
 フェニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H),  
 15 1.87-1.98 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.49-3.59 (m,  
 2H), 4.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (J = 8.7Hz,  
 2H), 7.23-7.31 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 2 3 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ ( 1 - アダマンチルア  
 20 ミノ ) カルボニル ] ( 3 - ヒドロキシブチル ) アミノ ] - 1 - ピペリジニル }  
 メチル ) フェノキシ ] フェニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.66 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 7H),  
 1.80-1.94 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.54 (m, 4H), 3.48-3.57 (m,  
 25 2H), 3.74 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (24) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-シクロ  
ヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチ  
ル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.85-1.02 (m, 2H), 1.13-1.58 (m, 10H),  
1.61-1.80 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.13 (m,  
6H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (25) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (2-シクロヘキシ  
ルエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フ  
ェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85-1.00 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 7H), 1.60-1.78 (m, 6H),  
2.08-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.72 (m, 1H),  
4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (26) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-シクロヘキシ  
ルエチル) アミノ] カルボニル} (メチル) アミノ] -1-ピペリジニル}  
メチル} フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-1.00 (m, 2H), 1.15-1.44 (m, 7H), 1.60-1.78 (m, 6H),  
1.97-2.13 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 3.51-3.60 (m, 2H),  
4.28 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J

= 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (27) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (エチル) アミノ] -1-ピペリジニル}

5 メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.84-1.01 (m, 2H), 1.12 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.08-1.45 (m, 6H),

1.58-1.80 (m, 5H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m,

6H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J

10 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (28) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.5Hz, 3H), 0.82-1.00 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 6H),

1.42-1.80 (m, 6H), 1.80-2.20 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.22 (m, 6H), 3.42-3.58 (m,

2H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30

(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 23 (29) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシエチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85-1.00 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 6H), 1.60-1.80 (m, 5H),

1.87-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.57 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 5 実施例 23 (30) : N- [4- (4- { [4- (ベンジル { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.78-0.93 (m, 2H), 1.02-1.33 (m, 6H), 1.56-1.70 (m, 5H), 1.85-2.03 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.20 (m, 4H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15-7.38 (m, 7H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 15 実施例 23 (31) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-シクロヘキシルエチル) アミノ] カルボニル} (シクロヘキシルメチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.83-1.12 (m, 4H), 1.15-1.41 (m, 10H), 1.52-1.80 (m, 10H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 4H), 3.17 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 25 実施例 23 (32) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.82-1.05 (m, 2H), 1.14-1.42 (m, 5H),  
1.43-1.58 (m, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.99-2.22 (m, 2H), 2.95 (s,  
3H), 2.99 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H),  
5 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (33) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (シクロヘキシルメ  
チル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フェノ  
10 キシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.83-1.02 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 4H), 1.58-1.80 (m, 6H), 2.03  
(m, 1H), 2.09-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.72  
(m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J =  
15 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (34) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シクロヘキシルメ  
チル) アミノ] カルボニル} (メチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチ  
ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.81-1.00 (m, 2H), 1.13-1.32 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.60-1.90  
(m, 6H), 1.93-2.12 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J = 6.9Hz, 2H),  
3.04-3.19 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 23 (35) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シクロヘキシルメ

チル) アミノ] カルボニル} (エチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチ  
 ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.83-0.99 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.08-1.32 (m, 2H),  
 5 1.47 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 6H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
 2.98 (dd, J = 7.2, 2.0Hz, 2H), 3.02-3.25 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.22 (m, 1H),  
 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (36) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シクロヘキシルメ  
 チル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] -1-ピペリジニル} メ  
 チル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.83-0.99 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 4H),  
 15 1.40-1.80 (m, 7H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J =  
 7.2Hz, 2H), 3.00-3.17 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03  
 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz,  
 2H)。

20 実施例 23 (37) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シクロヘキシルメ  
 チル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシエチル) アミノ] -1-ピペリ  
 ジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85-1.00 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.63-1.80  
 25 (m, 5H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H),  
 3.25-3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03

(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (38) : N- [4- (4- { [4- (ベンジル { [ (シクロヘ  
5 キシルメチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.72-0.85 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 4H), 1.50-1.79 (m, 5H),  
1.90-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.96 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.44-3.56  
10 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (39) : N- [4- (4- { [4- ( (シクロヘキシルメチル)  
{ [ (シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリ  
15 ジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.82-1.05 (m, 4H), 1.13-1.35 (m, 6H), 1.46 (m, 1H), 1.60-1.85  
(m, 11H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (d, J = 6.6Hz, 2H),  
2.94-3.13 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
20 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (40) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミ  
ノ) カルボニル] (エチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノ  
キシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07-1.43 (m, 5H), 1.59-1.96 (m, 7H),

1.97-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.26 (m, 4H), 3.48-3.61 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 5 実施例 2 3 (4 1) : N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル) (エチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

- N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 2H),  
10 2.95 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 実施例 2 3 (4 2) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (ベンジルアミノ) カ  
15 ルボニル] (エチル) アミノ] - 1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.52 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

- N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H),  
2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.25 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.21 (m,  
20 1H), 4.28 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.18-7.30 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 実施例 2 3 (4 3) : N- [4- (4- { [4- (エチル { [ (2-フェニ  
ルエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フ  
25 エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.20 (m, 4H), 3.38 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12-7.33 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例 23 (44) : N- (4- {4- [ (4- {エチル [ (エチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.09 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.24 (m, 6H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15 実施例 23 (45) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (t-ブチルアミノ) カルボニル] (エチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 23 (46) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (エチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 4 7 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.41 (m, 5H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H ), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 2 3 ( 4 8 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ (アニリノカルボニル) (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H) , 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 7H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 2 3 ( 4 9 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ (ベンジルアミノ) カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ]

フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H),  
2.04-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H),  
5 4.27 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.15 -7.32  
(m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 5 0 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ { [ ( 2 - フェニルエチ  
ル) アミノ] カルボニル} (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチ  
10 ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H),  
2.00-2.19 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.33-3.41 (m,  
2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J  
15 = 8.7Hz, 2H), 7.13-7.31 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 5 1 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ (エチルアミノ) カル  
ボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ]  
フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46-1.60 (m,  
2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.50-3.59  
(m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25

実施例 2 3 ( 5 2 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ ( t - ブチルアミノ)

カルボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.47-1.61 (m, 2H),  
 5 1.84-1.94 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.50-3.57 (m,  
 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 5 3 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ [ (ブチルアミノ) カル  
 10 ボニル] (プロピル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ]  
 フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.27-1.39 (m,  
 2H), 1.41-1.59 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.22  
 15 (m, 6H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 5 4 ) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - {ブチル [ (ペンチルアミ  
 20 ニル) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェ  
 ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.41 (m,  
 6H), 1.44-1.58 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17  
 (m, 6H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
 25 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 5 5 ) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { ベンジル [ ( ペンチルアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } フェニル ) メタンスルホンアミド ・ 塩酸塩

T L C : R f 0.71 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

5 N M R ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  0.86 ( t, J = 7.2 Hz, 3H ), 1.10-1.50 ( m, 6H ), 1.88-2.09 ( m, 4H ), 2.95 ( s, 3H ), 3.01-3.17 ( m, 2H ), 3.13 ( t, J = 7.0Hz, 2H ), 3.44-3.52 ( m, 2H ), 4.24 ( s, 2H ), 4.35 ( m, 1H ), 4.46 ( s, 2H ), 7.02 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.04 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.20-7.36 ( m, 7H ), 7.45 ( d, J = 8.7Hz, 2H ) 。

10 実施例 2 3 ( 5 6 ) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { ( 2 - メトキシエチル ) [ ( ペンチルアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } フェニル ) メタンスルホンアミド ・ 塩酸塩

T L C : R f 0.29 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

15 N M R ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  0.91 ( t, J = 7.0 Hz, 3H ), 1.22-1.38 ( m, 4H ), 1.41-1.54 ( m, 2H ), 1.87-2.19 ( m, 4H ), 2.95 ( s, 3H ), 3.02-3.16 ( m, 2H ), 3.11 ( t, J = 7.0Hz, 2H ), 3.28-3.38 ( m, 2H ), 3.36 ( s, 3H ), 3.45-3.58 ( m, 4H ), 4.10 ( m, 1H ), 4.27 ( s, 2H ), 7.03 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.06 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.29 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.50 ( d, J = 8.7Hz, 2H ) 。

20 実施例 2 3 ( 5 7 ) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { ブチル [ ( イソプロピルアミノ ) カルボニル ] アミノ } - 1 - ピペリジニル ) メチル ] フェノキシ } フェニル ) メタンスルホンアミド ・ 塩酸塩

T L C : R f 0.65 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

25 N M R ( CD<sub>3</sub>OD ) :  $\delta$  0.91 ( t, J = 7.2 Hz, 3H ), 1.13 ( d, J = 6.6Hz, 6H ), 1.28-1.40 ( m, 2H ), 1.43-1.57 ( m, 2H ), 1.85-1.96 ( m, 2H ), 2.02-2.19 ( m, 2H ), 2.95 ( s, 3H ), 3.03-3.15 ( m, 4H ), 3.48-3.58 ( m, 2H ), 3.91 ( m, 1H ), 4.13 ( m, 1H ), 4.28 ( s, 2H ), 7.03 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.06 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.29 ( d, J = 8.7Hz, 2H ), 7.49 ( d, J = 8.7Hz, 2H ) 。

実施例 23 (58) : N- (4- {4- [ (4- {ベンジル [ (イソプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.05 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.86-2.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.21-7.39 (m, 7H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (59) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (2-メトキシエチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.51 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.16 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 23 (60) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (2-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.66-1.73 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz,

2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H)。

実施例 2 3 ( 6 1 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 3 - メトキシフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノ  
キシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.67-1.79 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.08-3.16  
(m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.56 (m, 1H),  
6.82 (m, 1H), 7.02-7.16 (m, 6H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10

実施例 2 3 ( 6 2 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 4 - メトキシフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノ  
キシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

15 N M R (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  1.66-1.75 (m, 2H), 1.99-2.23 (m, 2H), 2.97 (s, 3H),  
2.97-3.05 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz,  
2H), 6.38 (br-d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J  
= 9.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)。

20

実施例 2 3 ( 6 3 ) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - { [ ( シクロヘキシルアミ  
ノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェ  
ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.06-1.41 (m, 5H), 1.53-1.88 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.09-2.18  
(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s,

2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (64) : N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル)  
5 アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} .メタンスル  
ホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.64-1.89 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.25  
(m, 2H), 3.36-3.57 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.03  
10 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 7.50 (d, J = 8.7Hz,  
2H)。

実施例 23 (65) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
15 フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.42-0.50 (m, 2H), 0.62-0.71 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H),  
1.23-1.37 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 2H), 2.51 (m,  
1H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
20 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (66) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (シクロブチル  
アミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
25 フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.58 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.84-2.30 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例 23 (67) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (シクロペンチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.25-1.76 (m, 10H), 1.85-1.98 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15 実施例 23 (68) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.64 (m, 6H), 1.72-1.95 (m, 4H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.38-3.59 (m, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 23 (69) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (シクロヘプチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.72 (m, 14H), 1.78-1.94 (m, 4H),  
2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.74 (m, 1H),  
4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d,  
5 J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (70) : N- {4- [4- ( {4- [ (アニリノカルボニル)  
(ペンチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル}  
メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.76 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.28-1.44 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H),  
1.93-2.04 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.23-3.32 (m,  
2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 23 (71) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミ  
ノ) カルボニル] (ペンチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェ  
ノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.12-1.41 (m, 9H), 1.46-1.93 (m, 9H),  
2.02-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 3H), 4.13 (m, 1H),  
4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 23 (72) : N- (4- {4- [ (4- {アリル [ (シクロヘキシ  
ルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ}

フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.08-1.42 (m, 6H), 1.55-2.12 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.81 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.18  
5 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dd J = 20.2, 1.5 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 20.2, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (73) : N - (4 - {4 - [ (4 - {2 - ブチニル [ (シクロ  
10 ヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェ  
ノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.15-1.43 (m, 5H), 1.77 (t, J = 2.4Hz, 3H), 1.58-2.00 (m, 7H),  
2.05-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.92 (d, J =  
15 2.4Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (74) : N - (4 - {4 - [ (4 - {ブチル [ (プロピルアミ  
20 ノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェ  
ニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m,  
2H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.16  
(m, 6H), 3.48-3.59 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06  
25 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (75) : N- (4- {4- [ (4- {ペンチル [ (プロピルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 4H), 1.44-1.59 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.15 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (76) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (ペンチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.91 (d, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 6H), 1.43-1.59 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (77) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (ブチルアミノ) カルボニル] (シクロヘキシルメチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.83-1.00 (m, 2H), 1.15-1.80 (m, 13H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 6H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (78) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (ヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 8H), 1.41-1.56 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.19 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 23 (79) : N- (4- {4- [ (4- {ペンチル [ (ペンチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 8H), 1.44-1.60 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 6H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (80) : N- (4- {4- [ (4- {ベンジル [ (t-ブチルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

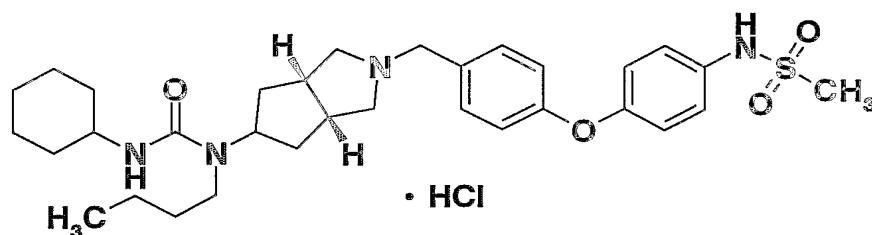
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18 (s, 9H), 1.90-2.09 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (81) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (2-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.65-1.77 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H)。

10

実施例 23 (82) : N- [4- (4- { [ (3aR, 6aS) -5- {ブチル [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.88-1.00 (m, 3H), 1.14-1.84 (m, 16H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.70-3.79 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 2H)。

20

実施例 23 (83) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-メトキシエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フ

エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H),  
 1.87-1.97 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.33 (s, 3H),  
 5 3.32-3.36 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (84) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-ヒドロ  
 10 キシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
 フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.92 (m,  
 2H), 2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.14 (m,  
 15 1H), 4.27 (s, 2H), 6.68-6.78 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 6H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.49  
 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 23 (85) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロ  
 20 キシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
 フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.98 (m,  
 2H), 2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.18 (m,  
 1H), 4.28 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 5H),  
 25 7.22-7.40 (m, 2H), 7.50 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (86) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (4-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.70 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 7.00-7.36 (m, 8H), 7.47 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 23 (87) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.90-7.08 (m, 5H),  
15 7.18-7.38 (m, 5H)。

実施例 23 (88) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.44 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 4H), 7.18-7.38 (m, 6H)。

25 実施例 23 (89) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] -1-ピペリジ



ニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H),  
1.94-2.06 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.58  
5 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.42-7.60  
(m, 6H)。

実施例 23 (90) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ (アミノカルボニル) (ブ  
チル) アミノ] - 1 - ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタ  
10 ンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.15 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 2H),  
1.81-2.02 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 3.51-3.60 (m,  
2H), 4.13 (m, 1H), 4.29 (s, 2H) , 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
15 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (91) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - (ブチル { [ ( 4 - ヒドロ  
キシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.45-1.79 (m, 10H),  
1.86-1.95 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.65 (m,  
3H), 3.87 (m, 1H), 4.15 (m, 1H) , 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 23 (92) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - (ブチル { [ ( 2 - フルオ

ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H),  
5 1.95-2.06 (m, 2H), 2.14-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.25-3.35 (m,  
2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 2.4, 7.2Hz,  
1H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 23 (93) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - (ブチル { [ (3 - フルオ  
ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 2H),  
15 1.93-2.06 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.26-3.35 (m,  
2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.74 (dt, J = 2.4, 8.1Hz, 1H), 7.04  
(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.20-7.31 (m,  
2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (94) : N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - {ブチル [ (4 - ピリジニ  
ルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 - ピペリジニル) メチル] フェノキシ}  
フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
25 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.40-3.50 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J =

8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。

実施例 23 (95) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (3-ピリジニ  
5 ルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ  
フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
10 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5  
Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

実施例 23 (96) : 2- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスル  
15 ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 2H),  
1.92-2.04 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.23-3.35 (m,  
20 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz,  
1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

実施例 23 (97) : 3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスル  
25 ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

T L C : R f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H),  
 1.90-2.03 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.25-3.36 (m,  
 5 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.60 (ddd, J = 7.8, 2.4, 1.8Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.8, 2.4Hz, 1H), 8.04 (t, J = 1.8Hz,  
 1H)。

実施例 23 (98) : 4 - [ ( {ブチル [ 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスル  
 10 ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} カ  
 ルボニル) アミノ] 安息香酸・塩酸塩

T L C : R f 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H),  
 1.94-2.05 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.25-3.37 (m,  
 15 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7Hz,  
 2H), 7.92 (d, J = 8.5Hz, 2H)。

実施例 23 (99) : [ ( {ブチル [ 1 - ( 4 - { 4 - [ (メチルスルホニ  
 20 ル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} カ  
 ルボニル) アミノ] 酢酸・塩酸塩

T L C : R f 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 2H),  
 1.84-1.95 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.18 (m, 4H), 3.44-3.53 (m,  
 25 2H), 3.80 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (100) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (3-ヒドロキシプロピル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.10-1.50 (m, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10

実施例 23 (101) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (4-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.10-1.40 (m, 6H), 1.40-1.70 (m, 5H), 1.70-2.00 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

20 実施例 23 (102) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] (3-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.10-1.50 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.70-2.00 (m, 9H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J =

8.9 Hz, 2H)。

実施例 23 (103) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロヘキシルア  
ミノ) カルボニル] (2-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ピペリジニル}  
5 メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.10-2.20 (m, 16H), 2.99 (s, 3H),  
3.10-3.20 (m, 4H), 3.40-3.60 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H),  
7.28-7.31 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

10

実施例 23 (104) : 4- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルス  
ルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] アミノ}  
カルボニル) アミノ] ブタン酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H),  
1.74-1.85 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.31 (t, J = 6.9Hz, 2H),  
2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.20 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.13 (m,  
1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 23 (105) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-クロ  
ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H),  
1.95-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.23-7.40 (m, 6H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 23 (106) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-クロ  
5 ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H),  
1.95-2.05 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
10 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 5H), 7.23-7.31 (m,  
4H), 7.48-7.51 (m, 3H)。

実施例 23 (107) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-クロ  
15 ロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.14 (dd, J =  
20 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz,  
2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)。

実施例 23 (108) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-メチ  
25 ルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

5

実施例 23 (109) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.01-7.15 (m, 7H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

15 実施例 23 (110) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.15 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 23 (111) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.91  
5 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9  
Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 1 1 2 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 2 - メト  
キシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル}  
10 フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H),  
15 6.99-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 7.8,  
1.5 Hz, 1H)。

実施例 2 3 ( 1 1 3 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ 3 - ( ト  
リフルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリ  
20 ジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.31 (m,  
25 3H), 7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)。

実施例 2 3 ( 1 1 4 ) : N- [ 4- ( 4- { [ 4- ( { [ ( 4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.52-1.72 (m, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 10 実施例 2 3 ( 1 1 5 ) : 2- [ ( {ブチル [ 1- ( 4- { 4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸・塩酸塩

T L C : R f 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (d, J = 6.0Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.48-1.79 (m, 5H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.97-2.19 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.0, 6.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 2 3 ( 1 1 6 ) : N- { 3- [ ( {ブチル [ 1- ( 4- { 4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) - 4-ピペリジニル] アミノ} カルボニル) アミノ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.90 (m, 1H),

6.99-7.08 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 23 (117) : N- { 4 - [ ( { ブチル [ 1 - ( 4 - { 4 - [ ( メ  
5 チルスルホニル) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) - 4 - ピペリジニル ] ア  
ミノ } カルボニル) アミノ ] フェニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
10 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.18 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 23 (118) : N- [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 - ヒド  
ロキシプロピル) アミノ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] メチ  
15 ル } フェノキシ ) フェニル ] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.70 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H),  
1.65-1.77 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.15 (m,  
4H), 3.27 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.14 (m, 1H),  
20 4.25 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (119) : N- [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 3 - ヒドロキシ  
プロピル) アミノ ] カルボニル } アミノ ) - 1 - ピペリジニル ] メチル } フ  
25 ェノキシ ) フェニル ] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.60-1.84 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.57 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例 23 (120) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (3-チエニルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 5H), 7.18 (t, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 23 (121) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (2-チエニルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 23 (122) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミ

ド・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
5 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.28 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.85 (t,  
J = 1.4 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 1 2 3 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 , 5 -  
ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル]  
10 メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 6H),  
15 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

実施例 2 3 ( 1 2 4 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 , 4 -  
ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.16 (m, 6H), 7.29 (d, J =  
8.6 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

25

実施例 2 3 ( 1 2 5 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 1 - オキ

シド-3-ピリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.69 (塩化メチレン: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 7.88 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.7  
Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)。

10 実施例 23 (126) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-  
ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム: メタノール= 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
15 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.02-7.08 (m,  
4H), 7.26-7.41 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H) ;

非結晶 ;

軟化点 : 約 196 - 198 °C。

20

実施例 23 (127) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-ブロモフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチ  
ル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム: メタノール= 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (128) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (イソブチル  
5 アミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ  
フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.96 (s,  
10 3H), 2.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 23 (129) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ  
エニル) アミノ] カルボニル} (3-メチル-2-ブテニル) アミノ] -1  
15 -ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・  
塩酸塩

TLC : Rf 0.62 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.75 (s, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.95 (s,  
20 3H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 23 (130) : N- [4- (4- { [4- (3-ブチニル { [ (4  
-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル]  
メチル] フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.97-2.10 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.49-2.58

(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.19 (m, 2H), 3.46-3.61 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (131) : N- [4- (4- { [4- (3-ブテニル { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.95-2.06 (m, 2H), 2.15-2.44 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.08 (d, J = 10.2Hz, 1H), 5.14 (d, J = 17.1Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (132) : N- {4- [4- ( {4- [ { (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-ヒドロキシブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.95-2.28 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.01-3.36 (m, 4H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (133) : N- {4- [4- ( {4- [ (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ) カルボニル] (ブチル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),



1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.70-6.71 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

5

実施例 23 (134) : N- [4- (4- { [4- ( (4-フルオロベンジル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.14-6.80 (m, 8H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 4H)。

15 実施例 23 (135) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシベンジル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 6H), 7.16-6.90 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 4H)。

25 実施例 23 (136) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-メチルベンジル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 8H), 7.08-6.90 (m, 6H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16-1.86 (m, 4H)。

5

実施例 2 3 ( 1 3 7 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

10 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

15

実施例 2 3 ( 1 3 8 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 , 5 - ジヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.75 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

20 N M R (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.60-3.90 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

25

実施例 2 3 ( 1 3 9 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 2 - ヒド

ロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリ  
ジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.28-1.44 (m, 2H),  
5 1.50-1.62 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.22 (m,  
6H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J  
= 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例23 (140): N-[4-(4-{[4-( { [(2-ヒドロキシ  
10 -2-メチルプロピル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.15 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.15 (s, 6H), 1.60-1.78 (m, 2H), 2.00-2.21 (m, 2H), 2.95 (s,  
3H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J =  
15 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H) 。

実施例23 (141): N-[4-(4-{[4-( (シクロプロピルメチ  
ル) { [(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピ  
20 ペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.32-0.37 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.97-2.10  
(m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.6Hz, 2H),  
3.51-3.62 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.27-7.35 (m, 4H),  
25 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (142) : N- [4- (4- { [4- ( (シクロブチルメチル)  
 { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリ  
 ジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.75-2.14 (m, 8H), 2.23-2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.36 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 23 (143) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (4-フルオロフ  
 10 エニル) アミノ] カルボニル} [ (1-オキシド-3-ピリジニル) メチル]  
 アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスル  
 ホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98-2.32 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)。

実施例 23 (144) : N- [4- (4- { [4- ( (3-フルオロベンジ  
 20 ル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピ  
 ペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸  
 塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 8H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 4H)。

実施例 23 (145) : N- [4- (4- { [4- ( (2-フルオロベンジ  
ル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピ  
ペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸  
5 塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.20-6.92 (m,  
8H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
2.20-1.89 (m, 4H)。

10

実施例 23 (146) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ  
ェニル) アミノ] カルボニル} (4-メトキシベンジル) アミノ] -1-ピ  
ペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

15 TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.10-6.88 (m,  
8H), 4.57 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.08 (m, 2H),  
2.95 (s, 3H), 2.22-1.86 (m, 4H)。

20 実施例 23 (147) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ  
ェニル) アミノ] カルボニル} (3-メトキシベンジル) アミノ] -1-ピ  
ペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

TLC : Rf 0.81 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.46 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.08-6.94 (m,  
6H), 6.92-6.76 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (m,

2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 4H)。

実施例 23 (148) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
 ニル) アミノ] カルボニル} (3-メチルベンジル) アミノ] -1-ピペ  
 5 リジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.16-6.92 (m,  
 8H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)  
 2.32 (s, 3H), 2.22-1.90 (m, 4H)。

10

実施例 23 (149) : 4- { { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カル  
 ボニル} [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ}  
 ベンジル) -4-ピペリジニル] アミノ} ブタン酸・塩酸塩  
 T L C : R f 0.18 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.82-2.02 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.3Hz, 2H),  
 2.95 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.22-4.35 (m,  
 3H), 7.00 (dd, J = 17.1, 9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 23 (150) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3, 5-  
 ジメチルー4-イソキサゾリル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペ  
 リジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H),  
 25 1.95-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
 3.03-3.17 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H),

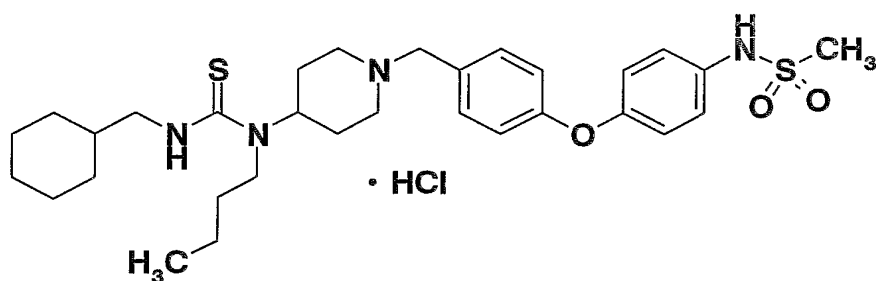
7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 2 3 (1 5 1) : N- [ 4- ( 4- { [ 4- (ブチル { [ (6-メチ  
5 ル-3-ピリジニル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H),  
1.97-2.08 (m, 2H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H),  
10 3.28-3.36 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.79 (d,  
J = 8.7Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)。

実施例 2 4 : N- [ 4- ( 4- { [ 4- (ブチル { [ (シクロヘキシルメチ  
15 ル) アミノ] カルボノチオイル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フ  
エノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 3 で製造した化合物 (7 0 m g) のジメチルホルムアミド溶液 (1  
m L) にトリエチルアミン (3 8  $\mu$  L) を加え、シクロヘキシルメチル イ  
20 ソチオシアネート (4 3 m g) のジメチルホルムアミド溶液 (0.5 m L) に滴  
下し、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物（８１．９ｍｇ）を得た。

- 5    T L C : R f 0.69 (酢酸エチル：メタノール＝１０：１) ;  
      N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88-1.03 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.14-1.44 (m, 5H),  
      1.47-1.60 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 6H), 1.93-2.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m,  
      2H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.29 (s, 2H),  
      5.66 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 10    7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

#### 実施例 2 4 ( 1 ) および実施例 2 4 ( 2 )

- 実施例 3 で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 2 4 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物  
 15    を得た。

実施例 2 4 ( 1 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ (シクロヘキシルメチル) アミノ] カルボノチオイル} アミノ) - 1 - ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 20    T L C : R f 0.62 (酢酸エチル：メタノール＝１０：１) ;  
      N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.88-1.05 (m, 2H), 1.13-1.34 (m, 3H), 1.50-1.83 (m, 8H),  
      2.22-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.21-3.42 (m, 2H), 3.47-3.58 (m,  
      2H), 4.28 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29  
      (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 25    実施例 2 4 ( 2 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - (ベンジル { [ (シクロヘキ

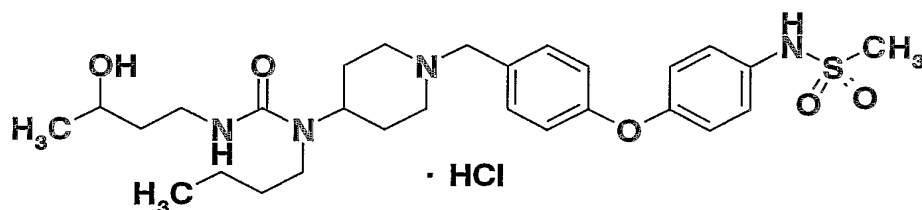


シルメチル) アミノ] カルボノチオイル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.62-0.78 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 6H),  
 5 1.89-2.13 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.36 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.45-3.56  
 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 7H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



(3- { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブチル) アミン (72.3  
 m g) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液に氷冷攪拌下、トリエチルアミ  
 ン (97  $\mu$  L)、トリホスゲン (44.1 m g) を加え室温にて1時間攪拌した。  
 15 反応混合物に実施例3で製造した化合物 (100 m g) とトリエチルアミン  
 (55  $\mu$  L) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液を滴下し、1  
 5分攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸  
 エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。  
 20 得られた残渣に4 N塩酸の酢酸エチル溶液を加え、15分攪拌し、濃縮した。  
 反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出  
 した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣を  
 シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて

精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有する本発明化合物（99.6 mg）を得た。

T L C : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.44-1.70 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 4H), 3.17-3.38 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

#### 10 実施例 25 (1) ~ 実施例 25 (10)

(3 - { [ t - ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } ブチル) アミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、実施例 25 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

15

実施例 25 (1) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ (1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] - 1 - ピペリジニル } メチル) フェノキシ ] フェニル } メタンスルホンアミド・塩酸塩

20 T L C : R f 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 25 (2) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ (1 S, 2 S)

－２－ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] －１－ピ  
ペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

T L C : R f 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 2H),  
1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m,  
4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 10 実施例 25 (3) : N－{4－[4－( {4－[ ( { [ ( 1－ヒドロキシシ  
クロヘキシル) メチル] アミノ} カルボニル) アミノ] －１－ピペリジニル}  
メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.23 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

- 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.26-1.75 (m, 11H), 2.02 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.95 (s,  
3H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 20 実施例 25 (4) : N－{4－[4－( {4－[ ( { [ ( 1 R, 2 R) －２  
－ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] －１－ピペリ  
ジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.12-1.40 (m, 4H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 3H),  
2.11-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.46-3.55 (m,  
2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (5) : N- {4- [4- ( {4- [ ( { [ (1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル] アミノ} カルボニル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.12-1.40 (m, 4H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10 実施例 25 (6) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (4-ピペリジニルアミノ) カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 6H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 25 (7) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (2-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 1.6H), 1.98-2.08 (m, 0.4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.16-3.40 (m, 2.6H), 3.45-3.54 (m, 2.4H), 3.68-3.78 (m, 0.8H), 3.90-3.95 (m, 0.2H), 4.27 (s, 1.6H), 4.33 (s, 0.4H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d,

J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 25 (8) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (3-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.16 (d, J = 6.3Hz, 2.4H), 1.17 (d, J = 6.3Hz, 0.6H), 1.48-1.75 (m, 3.6H), 1.98-2.05 (m, 0.4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.30 (m, 4H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.65-3.83 (m, 2H), 4.27 (s, 1.6H), 4.32 (s, 0.4H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

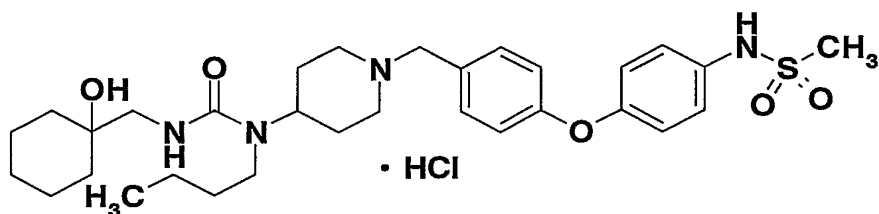
実施例 25 (9) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.28-1.61 (m, 6H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

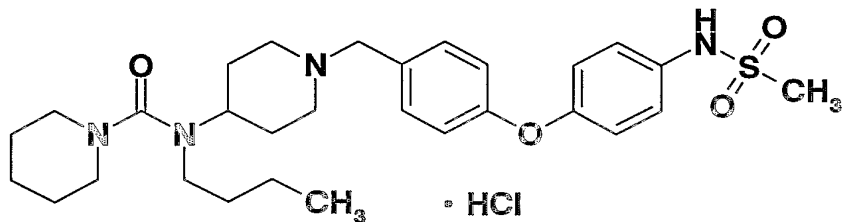
実施例 25 (10) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [ (1-ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} カルボニル) アミノ] -1-ピペリジニル} メチル} フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



T L C : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.27-1.70 (m, 14H), 1.88-1.97 (m, 2H),  
 2.04-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H),  
 5 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J  
 = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 26 : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)  
 アミノ]フェノキシ}ベンジル)-4-ピペリジニル]-1-ピペリジンカ  
 10 ルボキサミド・塩酸塩



アルゴン雰囲気下、実施例 3 で製造した化合物 (50.0 mg) の N, N-ジメ  
 チルホルムアミド溶液 (1 mL) に、トリエチルアミン (30.0  $\mu$ L) およびピ  
 ペリジン-1-カルボニルクロライド (13.4  $\mu$ L) を加えて 40°C で 12 時間  
 15 攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水を加え、酢酸エチルにて  
 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃  
 縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタ  
 ノール = 7 : 1) にて精製し、常法により塩酸塩として以下の物性値を有す  
 る本発明化合物 (14.9 mg) を得た。

T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.20-1.70 (m, 10H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.18-3.38 (m, 4H), 3.45-3.62 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H)。

5

#### 実施例 26 (1) ~ 実施例 26 (4)

ピペリジン-1-カルボニルクロライドの代わりに相当する酸クロライド誘導体を用いて、実施例 26 と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

10

実施例 26 (1) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ペンジル)-4-ピペリジニル]-4-モルホリンカルボキサミド・塩酸塩

T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 4H), 3.21-3.34 (m, 3H), 3.44-3.70 (m, 8H), 4.23 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.12-7.38 (m, 2H), 7.49 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 実施例 26 (2) : N-(4-{4-[(4-{[(ジブチルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.14-3.35 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.49 (brd, J =

8.7 Hz, 2H)。

実施例 26 (3) : N-ブチル-N-[1-(4-{4-[ (メチルスルホ  
ニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) -4-ピペリジニル] -1-ピロリ  
5 ジンカルボキサミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

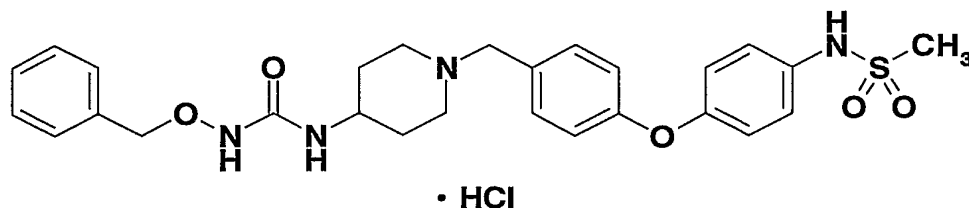
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H),  
1.80-2.02 (m, 6H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.26-3.38 (m,  
4H), 3.52 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 2H),  
10 7.42-7.56 (m, 2H)。

実施例 26 (4) : N-(4-{4-[ (4-{ブチル [ (ジブチルアミノ)  
カルボニル] アミノ} -1-ピペリジニル) メチル] フェノキシ} フェニル)  
メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.80-1.02 (m, 9H), 1.20-1.60 (m, 12H), 1.92-2.20 (m, 4H),  
2.95 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 7H), 3.44-3.68 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H),  
7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 27 : N-[4-(4-{ [4-( { [ (ベンジルオキシ) アミノ]  
カルボニル} アミノ) -1-ピペリジニル] メチル} フェノキシ) フェニル]  
メタンスルホンアミド・塩酸塩



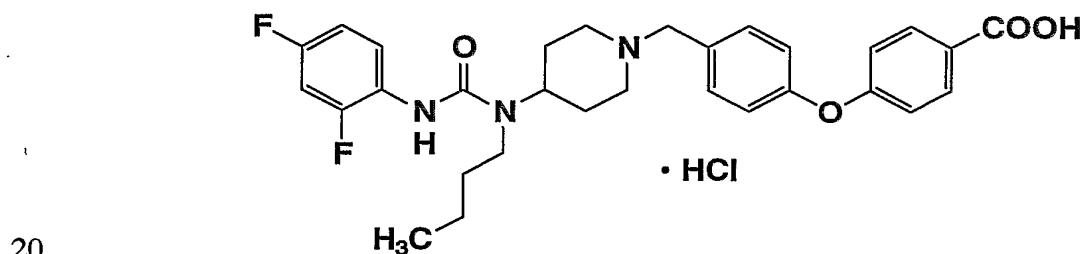


O-ベンジルヒドロキシアミン (100 mg) のテトラヒドロフラン溶液  
 (2.5 ml) に氷冷攪拌下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール  
 (CDI) (129 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (6.5 ml) を滴下した。  
 30分攪拌後、実施例1に準じた方法で製造したN-(4-{4-[  
 5 アミノピペリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}フェニル)メタン  
 スルホンアミド (200 mg) を加え、55℃で24時間攪拌した。反応混合物  
 に蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムに  
 て乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸  
 エチル:メタノール=10:1) にて精製し、常法により塩酸塩として以下  
 10 の物性値を有する本発明化合物 (144.3 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル:メタノール=5:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.63-1.79 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.00-3.12  
 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.48  
 15 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例28: 4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノ  
 キシ)安息香酸・塩酸塩



N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4オンとn-ブチルアミンを酢  
 酸およびジメチルホルムアミド中、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナ

- トリウムを用いて還元的アルキル化反応に付した。得られた 1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンを 2, 4-ジフルオロベンゼンイソシアネートとジメチルホルムアミド中、トリエチルアミン存在下で反応させた。これを塩酸処理により脱保護反応に付し、N-ブチル-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-ピペリジン-4-イル尿素・塩酸塩を得た。N-ブチル-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-ピペリジン-4-イル尿素および 4-(4-ホルミルフェノキシ)安息香酸を用いて、実施例 1 と同様の操作に付し、常法によって塩酸塩にすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物 (48 mg) を得た。
- 5    T L C : R f 0.78 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;
- 10    N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7
- 15    Hz, 2H)。

#### 実施例 28 (1) ~ 実施例 28 (18)

- N-ブチル-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-ピペリジン-4-イル尿素または相当するピペリジン誘導体、および 4-(4-ホルミルフェノキシ)安息香酸の代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例
- 20    28 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

- 実施例 28 (1) : 4-(4-{[4-(ブチル{[(2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩
- 25    T L C : R f 0.89 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.90-7.03 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (2) : N-ブチル-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[1-(3,5-ジメチル-1-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]ピペリジン-4-イル]尿素・2塩酸塩

TLC: Rf 0.12 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)。

実施例 28 (3) : N-(3'-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-1,1'-ビフェニル-4-イル)メタンサルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.78 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.12-3.30 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)。

実施例 28 (4) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフル  
 ルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メ  
 チル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] メタ  
 5    ンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.98-2.00 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),  
 3.03-3.13 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.17 (s, 2H),  
 10    6.90-7.03 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H)。

実施例 28 (5) : 4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニ  
 ル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} -N-  
 {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] ベンジル} ベンズアミド・塩酸塩

15    TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H),  
 2.11-2.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 4H), 3.59 (s, 2H),  
 4.02 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

20

実施例 28 (6) : N- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロ  
 フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル}  
 フェニル) -2- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェニル} アセト  
 アミド・塩酸塩

25    TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H),

1.96-2.01 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.05-3.26 (m, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.4 Hz, 2H)。

5

実施例 28 (7) : N- { 4- [ ( 4- { [ 4- (ブチル { [ ( 2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンジル) オキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

10 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (s, 4H)。

15 実施例 28 (8) : 4- ( 4- { [ 4- (ブチル { [ ( 2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.36 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 28 (9) : N- [ 4- ( 4- { [ 4- (ブチル { [ ( 2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メ

チル} フェノキシ) ベンジル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.30 (酢酸エチル) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H),  
 1.98-2.02 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.24-3.30 (m,  
 5 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H),  
 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (10) : N- {4- [ (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-  
 10 ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
 メチル} フェノキシ) メチル] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.27 (酢酸エチル) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H),  
 1.96-2.01 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.23-3.30 (m,  
 15 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.86-7.03 (m, 2H),  
 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz,  
 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (11) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジ  
 20 フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
 メチル} フェノキシ) フェニル] アセトアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.28 (酢酸エチル) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H),  
 1.98-2.02 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.24-3.30 (m,  
 25 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.00 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d,

J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 28 (12) : N- [4- (4- { [4- ( {ブチル [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.00-1.06 (m, 19H), 2.95 (s, 3H), 3.02-2.88 m, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.10-7.00 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

10

実施例 28 (13) : 4- [4- ( {4- [ (N-アセチルロイシル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.40 -4.10 (m, 3H), 3.70-3.05 (m, 6H), 2.40-1.30 (m, 14H), 1.01-0.93 (m, 9H)。

実施例 28 (14) : 4- [4- ( {4- [ (N-アセチル-3-シクロヘキシルアラニル) (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] 安息香酸・塩酸塩

20 TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.40 -4.10 (m, 3H), 3.70-3.00 (m, 6H), 2.40-0.80 (m, 27H)。

実施例 28 (15) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンジル) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

10

実施例 28 (16) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) -3-クロロフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 15 TLC : Rf 0.63 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20

実施例 28 (17) : N-ブチル-N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) -N- [1- ( {3, 5-ジメチル-1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピラゾール-4-イル} メチル) ピペリジン-4-イル]

- 25 尿素・2塩酸塩

TLC : Rf 0.74 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

5

実施例 28 (18) : N- {4- [ (5- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} ピリジン-2-イル) オキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.86-7.05 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。

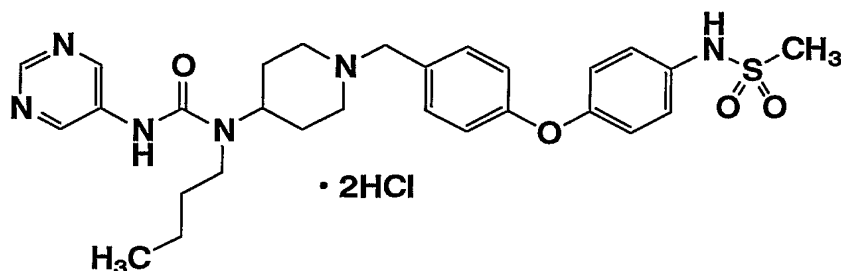
15

#### 実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (131)

実施例 3 で製造した化合物または相当するアミン誘導体を用いて、および 1-メチルシクロヘキシルカルボン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付し、必要に応じて常法により加水分解、

20 脱保護または酸化を行うことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 29 (1) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (ピリミジン-5-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩



T L C : R f 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.23-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.27 (s, 2H)。

実施例 29 (2) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (ピリダジン-4-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.27-2.45 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.49 (dd, J = 7.2, 2.7Hz, 1H), 9.13 (d, J = 7.2Hz, 1H), 9.49 (d, J = 2.7Hz, 1H)。

実施例 29 (3) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (6-アジドピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 9.6, 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 1.5Hz, 1H), 9.42 (d, J = 1.5Hz, 1H)。

実施例 29 (4) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

15 実施例 29 (5) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-アセチルフェニル) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

25 実施例 29 (6) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [2- (トリフ

ルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-  
 ール} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール= 10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.19-7.34 (m,  
 5H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.60 (m, 1H)。

実施例 29 (7): N- {4- [4- ( {4- [ [ (ベンゾイルアミノ) カ  
 10 ルボニル] (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-ール} メチル) フェノキシ]  
 フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール= 10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
 15 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

実施例 29 (8): N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 6-ジフ  
 ルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-ール] メ  
 20 チル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール= 10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.28-7.31 (m,  
 25 3H), 7.49-7.52 (m, 2H)。

実施例 29 (9) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10

実施例 29 (10) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (キノリン-3-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

20

実施例 29 (11) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (シクロペンタ-3-エン-1-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H),

1.80-2.00 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 2H) 2.69 (dd, J = 14.6, 8.0 Hz, 2H) 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

5

実施例 29 (12) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジーン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 5H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H)。

15 実施例 29 (13) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジーン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

25 実施例 29 (14) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (キノリン-6-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジーン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.50 (m,  
2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.30 (d, J =  
5 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.3  
Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.01-9.05 (m, 2H)。

実施例 29 (15) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [2- (トリ  
フルオロメチル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジーン-1  
10 -イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド

T L C : R f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 4H),  
2.00-2.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.51 (s, 2H),  
4.05 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 4H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
15 7.34 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

実施例 29 (16) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (6-オキソ  
-1, 6-ジヒドロピリジーン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピ  
ペリジーン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミ  
20 ド・塩酸塩

T L C : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H),  
1.92-2.05 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.35 (m, 4H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
25 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J =  
3.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H)。

実施例 29 (17) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-オキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.26-1.58 (m, 7H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 4H), 3.48-3.65 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 29 (18) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3-ヒドロキシベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.80 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.88-2.24 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.60-6.84 (m, 3H), 6.90-7.10 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.38-7.52 (m, 2H)。

20 実施例 29 (19) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 6-ジメチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 7H),



7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 29 (20) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (2-メトキシブチル) アミノ] ピペリジン-  
5 1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.93-2.30 (m, 4H),  
2.95 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H) ,  
4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz,  
10 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (21) : N- {4- [4- ( {4- [4-エチル-3- (4-  
フルオロフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール  
-1-イル] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタ  
15 ンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H), 2.15-2.25 (m, 4H), 2.28 (q, J = 7.5Hz,  
2H), 2.96 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.33 (s, 2H),  
6.39 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 6H),  
20 7.52 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (22) : N- [4- (4- { [4- ( { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} {2- [ (メチルスルホニル) アミノ] ブチル}  
アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンス  
25 ルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.06 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.21-2.43 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.34 (d, J = 7.5Hz, 2H), 3.42-3.61 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例 29 (23) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (2S) -2-メチルブチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (d, J = 7.5Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.28-2.47 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.24 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 29 (24) : N- [4- (4- { [4- ( (2-エチルブチル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.27-1.50 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.26 (d, J = 7.5Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96-7.10 (m, 6H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25 実施例 29 (25) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (チエン-2-イルメチル) アミノ] ピペリジ

ン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.94-2.05 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.17  
5 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.94-7.08 (m,  
8H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (26) : N- {3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチ  
ルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] ア  
10 ミノ} カルボニル) アミノ] フェニル} アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H),  
1.98-2.02 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H),  
3.26-3.30 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz,  
15 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10-7.23 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H)。

実施例 29 (27) : N- {4- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチ  
ルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] ア  
20 ミノ} カルボニル) アミノ] フェニル} アセトアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.70 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H),  
1.98-2.02 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H),  
3.25-3.30 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz,  
25 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 7.46  
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (28) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオ  
ロブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}  
5 メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.08-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.52-3.65  
(m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 6.99-7.08 (m, 6H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.50  
(d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 29 (29) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (イソペンチル) アミノ] ピペリジン-1-イ  
ル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 1H),  
1.95-2.05 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.22-3.33 (m,  
2H), 3.51-3.61 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.26-7.33 (m,  
4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20 実施例 29 (30) : N- [4- (4- { [4- ( (2, 6-ジフルオロベ  
ンジル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペ  
リジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・  
塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.88-1.99 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99-3.12  
(m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.95-7.08 (m,

8H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (31) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピペリ  
5 ジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・  
2塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.03-2.36 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.54-3.64  
(m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.00 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J =  
10 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 5.0Hz,  
2H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.94 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.54 (dt,  
J = 1.8, 8.0Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 6.0, 1.8Hz, 1H)。

実施例 29 (32) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
15 ニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-3-イルメチル) アミノ] ピペリ  
ジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・  
2塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98-2.10 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23  
20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.00 (d, J =  
9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.38 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.4, 5.7Hz, 1H),  
8.59 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.84 (s, 1H)。

25 実施例 29 (33) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] ピペリ

ジーン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

T L C : R f 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.02-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.50-3.60  
5 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.0, 5.0Hz,  
2H), 7.54 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.6Hz, 2H), 8.77 (d, J = 6.6Hz, 2H)。

実施例 29 (34) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (メチルアミノ)  
10 カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニ  
ル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H),  
1.80-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 4H),  
15 3.50-3.60 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.02 -7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz,  
2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 29 (35) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (5-ヒドロ  
20 キシピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J  
25 = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz,  
1H)。

実施例 29 (36) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-イソプロ  
ロピル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) アミノ] カル  
ボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル]

5 メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H),  
3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.32 (s, 2H),  
10 5.34 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H),  
7.77 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H)。

実施例 29 (37) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} [ (6-メチルピリジン-2-イル) メチル]

15 アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンス  
ルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.08-2.18 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (s,  
3H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (s, 2H),  
20 7.00 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J =  
8.7Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0Hz,  
1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.40 (t, J = 8.0Hz, 1H)。

実施例 29 (38) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-シアノ  
25 フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.44 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H),  
1.98-2.03 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J  
5 = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  
J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (m, 1H)。

実施例 29 (39) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチ  
10 ル) アミノ] ピペリジンを-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタ  
ンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.27-1.42 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 3H),  
2.25-2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.31-3.42 (m,  
15 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.25-7.33  
(m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (40) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (2-フェニルエチル) アミノ] ピペリジンを-  
20 1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.82-2.92 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.5Hz, 2H),  
2.95 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 2H),  
6.97-7.10 (m, 6H), 7.18-7.37 (m, 9H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

25

実施例 29 (41) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ



ニル) アミノ] カルボニル} (2-ピリジン-2-イルエチル) アミノ] ピ  
ペリジン-1-イル} メチル} フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミ  
ド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98-2.10 (m, 2H), 2.28-2.44 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.34 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.75 (t, J = 7.2Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.92 (ddd, J = 8.1, 5.7, 1.8Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.53 (dt, J = 1.8, 8.1Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

10

実施例 29 (42) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-メチル  
-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
ミド・2 塩酸塩

- 15 T L C : R f 0.78 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

20

実施例 29 (43) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-クロロ  
-4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 5H), 7.27 (m, 1H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H)。

実施例 29 (44) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-シアノ  
5 フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H),  
1.98-2.01 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
10 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J  
= 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz,  
2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (45) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 2-ジ  
15 フルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) アミノ] カルボニル}  
アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンス  
ルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H),  
20 1.98-2.03 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.25-3.30 (m,  
2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 6H), 7.29 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (46) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-クロロ  
25 -2-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 1H),  
5 7.22 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.9  
Hz, 2H)。

実施例 29 (47) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 1 - メチル  
- 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) アミノ ] カルボニル }  
10 アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } フェノキシ ) フェニル ] メタンス  
ルホンアミド ・ 2 塩酸塩

T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
15 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.39 (s, 3H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.80  
(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

実施例 29 (48) : 2 - [ ( { ブチル [ 1 - ( 4 - { 4 - [ ( メチルスル  
20 ホニル ) アミノ ] フェノキシ } ベンジル ) ピペリジン - 4 - イル ] アミノ }  
カルボニル ) アミノ ] ベンズアミド

T L C : R f 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.59-1.91 (m, 6H),  
2.15-2.22 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.54 (s, 2H),  
25 4.05 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 5H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (49) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジ  
メチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

5 TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H),  
2.01-2.06 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
3.12-3.20 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H),  
7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J  
10 = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (50) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-フルオ  
ロ-2-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-  
1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 7.02-7.08 (m,  
4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

20

実施例 29 (51) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ]  
ピペリジン-1-イル] メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンア  
ミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (m, 1H),

1.95-2.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

5

実施例 29 (52) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 T L C : R f 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.25 (s, 6H), 1.79 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.40 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 3H), 6.98 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J 8.7Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15

実施例 29 (53) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4-ジメチルー1-オキシドピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

20

T L C : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H)。

25

実施例 29 (54) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-オキシ  
ドピリジン-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イ  
ル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H),  
1.98-2.05 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.33-3.38 (m,  
2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J  
= 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz,  
10 2H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (55) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-メチル  
-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン  
-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩  
15 酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.50-3.60 (m,  
2H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz,  
20 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H) ;

非結晶 ;

軟化点 : 約 156 - 159 °C。

実施例 29 (56) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2, 4-ジフルオ  
25 ロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-ヒドロキシブチル) アミノ] ピペ  
リジン-1-イル] メチル} フェノキシ] フェニル] メタンスルホンアミド・

## 塩酸塩

T L C : R f 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.97-2.31 (m, 4H),  
 2.95 (s, 3H), 3.02-3.41 (m, 4H), 3.50-3.71 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (s, 2H),  
 5 6.83-7.02 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J =  
 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 5.7, 9.0Hz, 1H)。

実施例 29 (57) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (4-フルオロフェ  
 ニル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル]  
 10 アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンス  
 ルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.01-2.30 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.16-3.30 (m,  
 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H),  
 15 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.86 (t, J =  
 6.5Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.5Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.5Hz, 1H)。

実施例 29 (58) : N- [4- (4- { [4- ( (シクロペンチルメチル)  
 { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-  
 20 1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.20-1.35 (m, 2H), 1.52-1.87 (m, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.22  
 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H),  
 3.50-3.60 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.24-7.32 (m, 4H),  
 25 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (59) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオ  
 ロー 5-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
 -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.67 (m, 1H),  
 7.02-7.12 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

10 実施例 29 (60) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオ  
 ロー 3-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
 -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H),  
 7.02-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20 実施例 29 (61) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオ  
 ロー 4-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
 イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H),  
 7.02-7.08 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。



実施例 29 (62) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミ  
ノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホ  
5 ンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.13 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.16 (m,  
2H), 3.58 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.98-7.18 (m, 6H),  
7.24-7.42 (m, 4H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J =  
10 3.6 Hz, 1H)。

実施例 29 (63) : 3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスル  
ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ}  
カルボニル) アミノ] -N-メチルベンズアミド・塩酸塩

15 TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)。

20

実施例 29 (64) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [3- (ジメ  
チルアミノ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イ  
ル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 6H),

3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.28-7.31 (m, 3H),  
7.48-7.54 (m, 4H), 7.90 (m, 1H)。

実施例 29 (65) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-フルオ  
5 ロー 2-メチルフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
10 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.88 (m, 1H),  
6.94-7.14 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (66) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオ  
ロー 4-メトキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
15 -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H),  
20 7.02-7.08 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (67) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-エチル  
フェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル}  
フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
25 TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m,

2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H)。

5

実施例 29 (68) : N- (4- {4- [ (4- { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (1-オキシドピリジン-2-イル) メチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.02-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.5Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.5Hz, 1H)。

15

実施例 29 (69) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.52-6.56 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

25 実施例 29 (70) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-メチル-1H-インドール-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン

ー 1 -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 5 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 5H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

10 実施例 2 9 ( 7 1 ) : N - { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ブチル ( { [ 3 - ( メチルスルホニル) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
 15 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 7.54-7.59 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.07 (m, 1H)。

20 実施例 2 9 ( 7 2 ) : N - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - ( ブチル { [ ( 3 - クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ ] カルボニル } アミノ ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (73) : N- [4- (4- { [4- ( (2, 6-ジメチルベン  
5 ジル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリ  
ジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド  
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.40-1.49 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.39  
(s, 6H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H),  
10 6.87-7.15 (m, 10H), 7.20-7.32 (m, 5H)。

実施例 29 (74) : N- [4- (4- { [4- ( (2-シクロプロピルエ  
チル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリ  
ジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・  
15 塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.10-0.16 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 1.48-1.60  
(m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 2H),  
3.35-3.43 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 6H),  
20 7.26-7.37 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (75) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2, 4-ジフルオ  
ロフェニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-2-イルメチル) アミノ]  
ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ] フェニル] メタンスルホンア  
ミド・2塩酸塩  
25

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.06-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.88-7.08 (m, 6H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.56 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.76 (brd, J = 5.4 Hz, 1H)。

5

実施例 29 (76) : N- [ 4- ( 4- { [ 4- (ブター 3-エンイル { [ ( 2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.01 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.09 (brd, J = 9.9 Hz, 1H), 5.16 (brd, J = 17.1 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.88-7.12 (m, 6H), 7.22-7.42 (m, 3H), 7.42-7.52 (m, 2H)。

15 実施例 29 (77) : 3- [ ( {ブチル [ 1- ( 4- { 4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ペンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンズアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 4H), 7.84 (m, 1H)。

25 実施例 29 (78) : N- ( 4- { 4- [ ( 4- {ブチル [ ( 1H-ピラゾール-4-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
5 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.10 (s, 2H)。

実施例 29 (79) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [1-メチル  
-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}  
10 メタンスルホンアミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.88 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.30 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
15 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H)。

実施例 29 (80) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (1H-テトラアゾール-5-イルメチル) ア  
ミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスル  
20 ホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.29 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98-2.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.58 (m, 2H),  
4.30 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.51  
(brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

25

実施例 29 (81) : N- [4- (4- { [4- (ブタ-3-エンイル { [ (1

ーメチルー 1 H-ピラゾールー 4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピ  
ペリジーンー 1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミ  
ド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 5 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.98 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.00-5.20 (m, 2H), 5.76-5.94 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 3H), 7.73 (m, 1H)。

- 10 実施例 29 (82) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (6-メチルピリジ  
ンー 3-イル) アミノ] カルボニル} (ピリジーンー 2-イルメチル) アミノ]  
ピペリジーンー 1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンア  
ミド・3 塩酸塩

T L C : R f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

- 20 実施例 29 (83) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
ニル) アミノ] カルボニル} (フェニル) アミノ] ピペリジーンー 1-イル}  
メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.60-1.80 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19-7.35 (m, 6H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz,



2H), 7.46-7.57 (m, 3H)。

実施例 29 (84) : N- (4- {4- [ (4- {ブチル [ (1H-インド  
ール-5-イルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチ  
5 ル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 6H), 7.21 (s, 1H),  
10 7.28-7.32 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例 29 (85) : N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [1-メチル  
-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル}  
15 メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.84 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.00 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H),  
20 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H) 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H)。

実施例 29 (86) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-フルオ  
ロ-5-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-  
1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

25 TLC : Rf 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),

1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

- 5 実施例 29 (87) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.60-1.78 (m, 2H), 1.84-2.36 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (brd, J = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (brd, J = 3.6 Hz, 1H)。

- 15 実施例 29 (88) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (6-メチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.18 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (brd, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.08 (brd, J = 2.1 Hz, 1H)。

- 25 実施例 29 (89) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-2-イルメチル)

アミノ} ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ} フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.32 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.57 (m, 2H),  
 5 4.29 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.90-7.12 (m, 6H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H),  
 7.39-7.60 (m, 3H), 7.70 (brd, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (brd, J = 3.3 Hz, 1H)。

実施例 29 (90) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (4-フルオロフェ  
 ニル) アミノ] カルボニル} [ (2-メチルピリジン-3-イル) メチル]  
 10 アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンス  
 ルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.11 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.95 (s,  
 3H), 3.13 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.96-7.10  
 15 (m, 6H), 7.14-7.38 (m, 4H), 7.54 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.32 (m, 1H),  
 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H)。

実施例 29 (91) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (2, 4-ジフルオ  
 ロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン-2-イル) メ  
 20 チル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メ  
 タンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.08-2.35 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.12-3.25 (m,  
 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H),  
 25 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.47 (dt, J =  
 6.0, 9.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.5, 5.7Hz, 1H), 8.44 (d, J =

7.5Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

実施例 29 (92) : N- (4- {4- [ (4- { [ (シクロブチルアミノ)  
カルボニル] [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル] アミノ} ピペリ  
5 ジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・  
2 塩酸塩

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.63-1.75 (m, 2H), 1.95-2.30 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.95 (s,  
3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.20-4.37 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 7.02 (d, J  
10 = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.86 (dd, J = 7.5, 6.0Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

実施例 29 (93) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (6-メチルピリジ  
ン-3-イル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン-2-イル)  
15 メチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル)  
メタンスルホンアミド・3 塩酸塩

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.10-2.39 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),  
3.22-3.35 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.02  
20 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.83 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.5, 5.1Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.5Hz, 1H),  
8.57 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

実施例 29 (94) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェ  
25 ニル) アミノ] カルボニル} (ピリミジン-2-イルメチル) アミノ] ピペ  
リジン-1-イル) メチル] フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・

## 2 塩酸塩

T L C : R f 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H),  
 2.97-3.10 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.98-7.07 (m, 6H), 7.28  
 5 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (d,  
 J = 5.1Hz, 2H), 9.35 (m, 1H)。

実施例 29 (95) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2, 4, 6  
 ートリフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
 10 イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.02-7.07 (m,  
 15 4H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

実施例 29 (96) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (2-ヒドロキシブ  
 チル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル]  
 アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンス  
 20 ルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.37-1.58 (m, 2H), 1.97-2.25 (m, 4H),  
 2.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H), 3.50-3.67 (m, 3H), 4.27-4.38 (m, 3H),  
 4.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
 25 7.55 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.8, 6.0Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.54 (d,  
 J = 6.0Hz, 1H)。

実施例 29 (97) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.60-1.74 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80-7.92 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 8.71 (brd, J = 5.4 Hz, 1H)。

10

実施例 29 (98) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (2-ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル} (2-メチルベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.34 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.28 (brd, 9.0 Hz, 2H), 7.45 (brd, J = 8.4 Hz, 2H)。

20 実施例 29 (99) : 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] -2-フルオロベンズアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.13 (m, 1H),

7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

実施例 29 (100) : 3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルス  
ルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ}  
5 カルボニル) アミノ] -2, 6-ジフルオロベンズアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 5H), 7.29 (d, J =  
10 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 29 (101) : 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルス  
ルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ}  
カルボニル) アミノ] -2, 4-ジフルオロベンズアミド・塩酸塩  
15 TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.17 (t, J =  
10.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H)。

20

実施例 29 (102) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-シア  
ノー-4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンサルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 1H)。

実施例 29 (103) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (5-シア  
5 ノー 2 , 4-ジフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジ  
ン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
10 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
8.9 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H) 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H)。

実施例 29 (104) : N- [4- (4- { [4- ( (2-フルオロフェニ  
15 ル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジ  
ン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.55-1.80 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.22  
20 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 6H), 7.20-7.45  
(m, 9H), 7.51 (m, 1H)。

実施例 29 (105) : N- [4- (4- { [4- ( (3-フルオロフェニ  
25 ル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジ  
ン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩  
酸塩



T L C : R f 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.63-1.82 (m, 2H), 2.12 - 2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H),  
3.10-3.21 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 6H),  
7.15 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.54 (q, J = 6.9Hz,  
5 1H)。

実施例 29 (106) : N- [4- (4- { [4- ( (4-フルオロフェニル) { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩  
10 酸塩

T L C : R f 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.59-1.79 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21  
(m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 6H), 7.20-7.38  
(m, 8H), 7.43 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (107) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (4-シア  
ノ-2-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1  
-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.81 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H),  
7.83 (m, 1H)。

25 実施例 29 (108) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ

エニル) アミノ] カルボニル} (ピリジン-3-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.95-2.10 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 6H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.15 (dd, J = 8.7, 5.7Hz, 1H), 8.58 (dq, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 8.89 (d, J = 5.7Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

- 10 実施例29 (109): N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (2-メチルフェニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.62 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.08-7.47 (m, 10H)。

- 20 実施例29 (110): N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (3-メチルフェニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: Rf 0.57 (塩化メチレン: メタノール=9:1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.62-1.80 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5Hz, 1H),

7.15 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H),  
7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (111) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ  
5 エニル) アミノ] カルボニル} (4-メチルフェニル) アミノ] ピペリジン  
-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
塩

TLC : Rf 0.58 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.59-1.78 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (s,  
10 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.95 (t, J =  
9.0Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.36 (d, J  
= 7.8Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (112) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-ヒド  
15 ロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メ  
チル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H),  
1.98-2.03 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.25-3.30 (m,  
20 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.76-6.94 (m, 3H), 7.04 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz,  
2H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H)。

実施例 29 (113) : N- {2- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メ  
25 チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル]  
アミノ] カルボニル) アミノ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
5 7.15 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

実施例 29 (114) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (4-メチルベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸  
10 塩

T L C : R f 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.14 (m, 8H), 7.10-6.92 (m, 6H), 4.60 (brs, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-1.84 (m, 4H)。

15

実施例 29 (115) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3, 4-ジヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

25

実施例 29 (116) : N- [4- (4- { [4- ( (シアノメチル) { [ (4

ーフルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.00-2.28 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.50-3.65  
5 (m, 2H), 4.04-4.30 (m, 5H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.25-7.52 (m, 8H)。

実施例 29 (117): N- {4- [4- ( {4- [ブチル ( { [3- (2  
H-テトラアゾール-5-イル) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ]  
ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンア  
10 ミド・塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.09 (クロロホルム: メタノール= 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.88 (m,  
2H), 2.60 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.00 (m,  
4H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.71 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (m, H)。

15

実施例 29 (118): N- [4- (4- { [4- (ブタ-3-エン-1-  
イル { [ (6-メチルピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
ミド・2塩酸塩

20 TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン: メタノール= 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.98-2.09 (m, 2H), 2.22-2.45 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s,  
3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 4.26 (m, 1H),  
4.31 (s, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.03 (d,  
J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz,  
25 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

実施例 29 (119) : N- (4- {4- [ (4- {ブタ-3-エン-1-イル [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.62-1.74 (m, 2H), 1.88-2.35 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.05 (d, J = 10.2Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 17.1, 2.1Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

10

実施例 29 (120) : N- {4- [4- ( {4- [ [ (シクロブチルアミノ) カルボニル] (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 15 TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.60-2.18 (m, 14H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

20

実施例 29 (121) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} (3-メチルブタ-2-エン-1-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

- 25 TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.54-1.70 (m, 8H), 1.74 (s, 6H), 1.80-2.10 (m, 4H), 2.95 (s,

3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 3H), 3.74-3.84 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 5 実施例 29 (122) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} (2-メチルベンジル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.50-1.60 (m, 8H), 1.90-2.03 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 15 実施例 29 (123) : N- [4- (4- { [4- ( (2-メチルベンジル) { [ (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.91-2.19 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

- 25 実施例 29 (124) : N- (4- {4- [ (4- { { [ (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} [ (3-メチルピリジン

ー２－イル) メチル] アミノ} ピペリジンー１－イル) メチル] フェノキシ}  
フェニル) メタンスルホンアミド・３塩酸塩

T L C : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.10 (m, 2H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.95 (s,  
5 3H), 3.18-3.34 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.54 (m, 1H),  
4.91 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7Hz, 2H),  
7.57 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.8, 6.0Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.45  
(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

10 実施例 29 (125) : N- [4- (4- { [4- ( (3-メチルブター 2  
ーエンー 1-イル) { [ (1-メチルー 1H-ピラゾールー 4-イル) アミ  
ノ] カルボニル} アミノ) ピペリジンー 1-イル] メチル} フェノキシ) フ  
ェニル] メタンスルホンアミド・２塩酸塩

T L C : R f 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.90-2.22 (m, 4H), 2.95 (s, 3H),  
3.08-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.32 (m,  
3H), 5.12 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz,  
2H), 7.51 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

20 実施例 29 (126) : N- {3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メ  
チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジンー 4-イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] -2, 4-ジフルオロフェニル} アセトアミ  
ド・塩酸塩

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

25 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),



3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 5H),  
7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H)。

実施例 29 (127) : N- {5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メ  
5 チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] -2, 4-ジフルオロフェニル} アセトアミ  
ド・塩酸塩

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
10 1.90-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 5H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H)。

実施例 29 (128) : N- {3- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メ  
15 チルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル]  
アミノ} カルボニル) アミノ] -4-フルオロフェニル} アセトアミド・塩  
酸塩

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
20 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 5H),  
7.25 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 6.9, 2.4  
Hz, 1H)。

25 実施例 29 (129) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフ  
エニル) アミノ] カルボニル} (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)

アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.65-1.78 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H),  
 5 2.78-2.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 5H), 3.88-4.05 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.97-7.09 (m, 6H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 29 (130) : N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピ  
 10 ペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H),  
 15 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (m, 1H)。

実施例 29 (131) : N-[4-(4-{[4-( {[(4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} { [3-(トリフルオロメチル) ピリジン-  
 20 2-イル] メチル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸塩

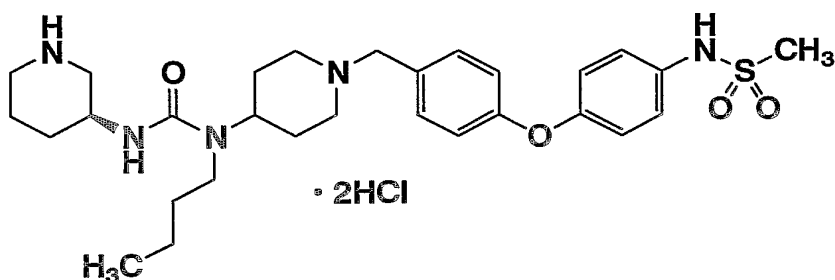
TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.95-2.12 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.47-3.58  
 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.95-7.06 (m, 6H), 7.25-7.35 (m,  
 25 4H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 5.0Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0Hz, 1H)。

実施例 30 (1) ~ 実施例 30 (12)

(3- { [4-ブチル (ジメチル) シリルオキシ] ブチル) アミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 25 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 30 (1) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [(3S) -ピペリジン-3-イルアミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.80-3.60 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 6.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.83 (m, 1H), 9.35 (m, 1H), 9.47 (m, 1H)。

実施例 30 (2) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [(3R) -ピペリジン-3-イルアミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.80-3.60 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (m,

1H), 4.15 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.83 (m, 1H), 9.36 (m, 1H), 9.47 (m, 1H)。

実施例 30 (3) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-メチルイ  
5 ソチアゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-  
イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
10 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 5H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 30 (4) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-メチル-  
1, 2-ベンズイソチアゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
15 ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
ミド・塩酸塩  
TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
20 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H),  
7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.90  
(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H)。

実施例 30 (5) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1-メチル-  
25 1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-  
1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2塩酸

塩

T L C : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
2.00-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m,  
5 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz,  
1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J =  
2.4 Hz, 1H)。

実施例 30 (6) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロキシ  
10 シシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル]  
メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-2.20 (m, 16H), 2.95 (s, 3H),  
3.02-3.16 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.95-4.22 (m, 2H), 4.28 (s, 2H),  
15 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J =  
8.7 Hz, 2H)。

実施例 30 (7) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (1, 3, 5-  
トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] カルボニル} アミノ)  
20 ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンア  
ミド・2塩酸塩

T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H),  
25 3.20-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 2H),  
7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

実施例 30 (8) : 5 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホ  
ニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] - 2, 4-ジフルオロ安息香酸・塩酸塩

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 5H), 7.29 (d, J =  
8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (m, 1H)。

10

実施例 30 (9) : 5 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メチルスルホ  
ニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] - 2-フルオロ安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 7 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,  
2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.12 (d, J =  
9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.92 (m,  
1H)。

20

実施例 30 (10) : 3 - [ ( {ブチル [1 - (4 - {4 - [ (メチルスル  
ホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カ  
ルボニル) アミノ] - 2, 6-ジフルオロ安息香酸・塩酸塩

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 7 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H),  
1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.20-3.40 (m,

2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H)。

実施例 30 (11) : 2, 4-ジフルオロ-5- [ ( { [ (3-メチルピリジン-2-イル) メチル] [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンズアミド・2 塩酸塩

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.10-2.20 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.17 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

実施例 30 (12) : 5- [ ( {ブタ-3-エン-1-イル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] -2, 4-ジフルオロベンズアミド・塩酸塩

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

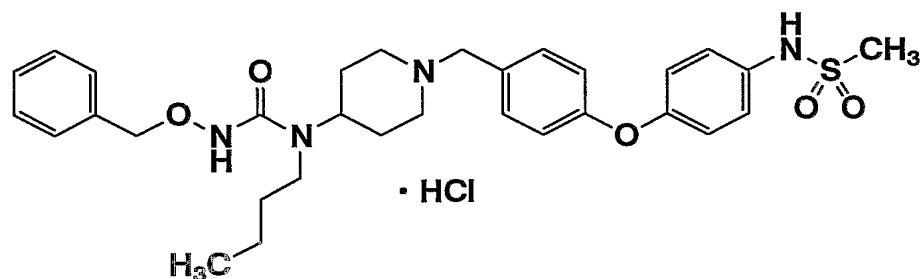
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.10-2.20 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.08-5.19 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 7.14 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.86 (m, 1H)。

### 実施例 31 (1) および実施例 31 (2)

25 O-ベンジルヒドロキシアミンまたは相当するアミン誘導体を用いて、および N- (4- {4- [ (4-アミノピペリジン-1-イル) メチル] フェノ

キシ} フェニル) メタンスルホンアミドの代わりに実施例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 27 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

- 5 実施例 31 (1) : N- {4- [4- ( {4- [ { [ (ベンジルオキシ) アミノ] カルボニル} (ブチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩



TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

- 15 実施例 31 (2) : N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (2-メチルー1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

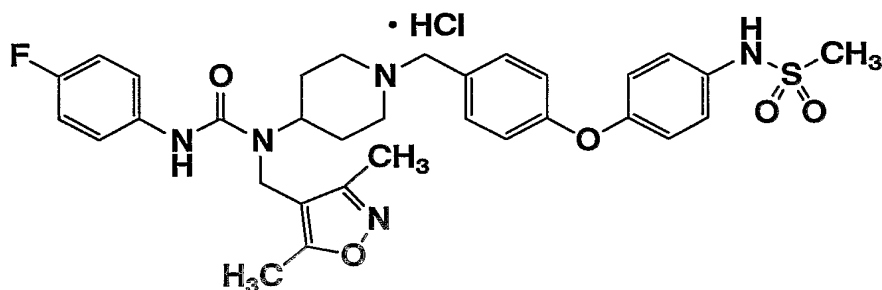
TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.01-7.05 (m, 4H),



7.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

実施例 32 : N- [4- (4- { [4- ( [ (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) メチル] { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩



4-ヒドロキシピペリジンの代わりに実施例 27 で用いた N- (4- {4- [ (4-アミノピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミドを用いて、および 4- (4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボアルデヒドを用いて実施例 1 と同様の操作に付した。得られた化合物を実施例 3 で製造した化合物の代わりに用いて、および 1-メチルシクロヘキサン酸の代わりに 4-フルオロ安息香酸を用いて、実施例 23 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する標題化合物 (100.2mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.91-2.00 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

実施例 3 2 (1) ~ 実施例 3 2 (4)

3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例 3 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例 3 2 (1) : N-[4-(4-{[4-( [ (5-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

10 T L C : R f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.92-2.01 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 6H), 7.25-7.37 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.7Hz, 2H)。

15 実施例 3 2 (2) : N-{4-[4-( {4-[ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル) メチル} フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

20 N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.92-2.04 (m, 2H), 2.16-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 9.2 2 (m, 1H)。

25 実施例 3 2 (3) : N-(4-{4-[ (4-{ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} [ (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) メチル] アミノ} ピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} フ

エニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩

T L C : R f 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

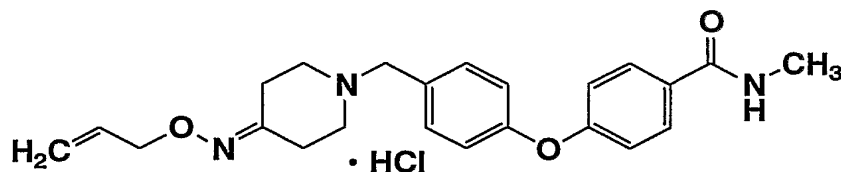
N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.00-2.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.78 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 9.0, 7.5Hz, 1H)。

実施例 3 2 (4) : N- { 4 - [ 4 - ( { 4 - [ { [ ( 4 - フルオロフェニル) アミノ] カルボニル } ( 1 H-イミダゾール-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル } メチル) フェノキシ] フェニル } メタンスルホンアミド・2 塩酸塩

T L C : R f 0.13 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.97-2.08 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 2H), 3.52-2.60 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 9.0, 5.0Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.80 (s, 1H)。

実施例 3 3 : 4 - [ 4 - ( { 4 - [ ( アリルオキシ) イミノ] ピペリジン-1-イル } メチル) フェノキシ] -N-メチルベンズアミド・塩酸塩



実施例 1 5 で製造した化合物の代わりに N-メチル-4- { 4 - [ ( 4 - オキソピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ } ベンズアミドを用いて、

n-ブチルアミンの代わりにO-アリルヒドロキシアミンを用いて、実施例16と同様の操作に付すことにより、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.40 (m, 1H)。

10 参考例 11 : 2- [4- (4-ニトロフェノキシ) フェニル] エタノール

4- (2-ヒドロキシエチル) フェノール (2.94 g) および 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (3.0 g) のジメチルホルムアミド (21 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.41 g) を加えて、120 °Cで4時間攪拌した。反応溶液を室温に戻して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.80 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) 。

20 参考例 12

2- [4- (4-アミノフェノキシ) フェニル] エタノール

- 参考例 11 で製造した化合物 (803 mg) のエタノール (15 mL) 溶液に、パラジウム-炭素 (wet, 10 %, 100 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を、セライト (商品名) を用いてろ過し、濃縮した。得られた残渣をトートキシメチルで洗浄し、以下の物  
25 性を有する標題化合物 (641.5 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.37 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.84 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 2H)。

- 5 参考例 13 : 2- (4- {4- [ビス (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} フェニル) エチル メタンスルホネート

参考例 12 で製造した化合物 (196.5 mg) の塩化メチレン (8.6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.239 mL)、メシルクロリド (0.133 mL) を 0 °C で加えて 30 分攪拌した。反応溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に炭  
10 酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (292.4 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.89 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.97 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 6H), 4.43 (t, J =  
15 6.6 Hz, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 4H)。

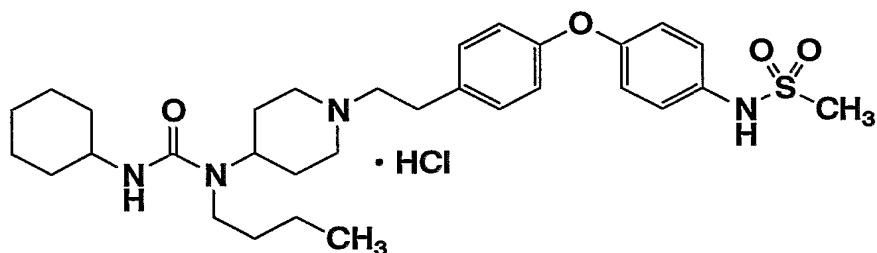
実施例 34 : N- (4- {4- [2- (4- {ブチル [ (シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) エチル] フェノキシ} フェニル) -N- (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド

20 参考例 13 で製造した化合物 (68.6 mg) および N-ブチル-N'-シクロヘキシル-N-ピペリジン-4-イル尿素 (100 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン (60.2  $\mu$ L) およびヨウ化ナトリウム (64.6 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで  
25 乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合

物 (32.2mg) を得た。

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) 。

実施例 35 : N- (4- {4- [2- (4- {ブチル [ (シクロヘキシルア  
5 ミノ) カルボニル] アミノ} ピペリジン-1-イル) エチル] フェノキシ  
フェニル) メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例 34 で製造した化合物 (32.2mg) のエタノール (5 mL) - 水 (1  
mL) 溶液に、炭酸カリウム (13.7mg) を加えて、60°C で 3 時間攪拌した。  
10 反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル) で精製し、常法により塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明  
化合物 (30.3mg) を得た。

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.00-1.10 (m, 16H), 2.25-2.08 (m,  
15 2H), 2.93 (s, 3H), 3.16-3.00 (m, 6H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.55 (m,  
1H), 3.71 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 4H)。

参考例 14 : t-ブチル [1- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] カーバ  
メート

20 4- (1-アミノエチル) フェノール (1.0 g) のエタノール (24 mL)  
溶液に、0°C でジ-t-ブチル ジカルボネート (4.77 g) および水酸化ナト  
リウム (146 mg) を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。反応溶液を濃縮

し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.18 g）を得た。

- 5    T L C : R f 0.88 （クロロホルム：メタノール＝5：1）；  
N M R (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36-1.50 (m, 13H), 4.79 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H)。

10    参考例 15：{1-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]エチル}アミン・塩酸塩

- 参考例 14 で製造した化合物（2.18 g）および 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（1.028 g）のジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に、炭酸カリウム（1.21 g）を加えて 150℃で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）にて精製した。得られた化合物（2.05 g）の酢酸エチル（30 mL）溶液に、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液（7.15 mL）を加えて 40℃で 4 時間攪拌し、室温で 3 日攪拌した。析出物を濾取し、以下の物性値を有する標題化合物（1.37 g）を得た。
- 15    N M R (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.45 (m, 1H), 7.12 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.26 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 8.28 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 8.44 (m, 2H)。
- 20

25    実施例 36：1-{1-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]エチル}ピペリジン-4-オン・塩酸塩

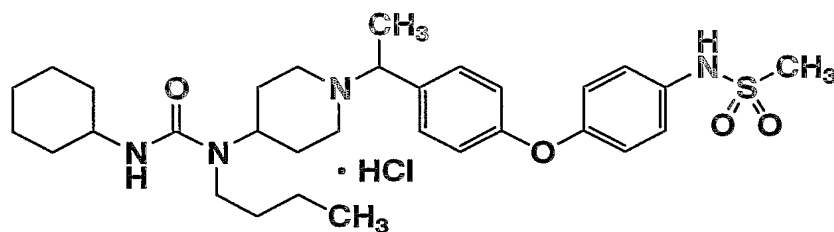
参考例 15 で製造した化合物（550 mg）のエタノール（9.33 mL）-水（4.67

mL) 溶液に、N-ベンジル-N-メチル-4-ピペリドン ヨーゾド (927 mg) および炭酸カリウム (670 mg) を加えて5時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、常法にて塩酸塩とし、以下の物性を有する本発明化合物 (515 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.79 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.38-3.20 (m, 6H), 3.52 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

実施例37 : N-(4-{4-[1-(4-{ブチル[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)エチル]フェノキシ}フェニル)メタンスルホンアミド・塩酸塩



実施例2で製造した化合物の代わりに実施例36で製造した化合物 (253.6 mg) を用いて、実施例3と同様の反応に付した。得られた化合物およびシクロヘキシルカルボン酸を用いて、実施例23→参考例12→参考例13と同様の反応に付し、以下の物性値を有する本発明化合物 (107 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;



NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14-2.28 (m, 18H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.80-3.05 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.29 (brd, J = 9.3 Hz, 2H), 7.50 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

5

実施例 38 : エチル N- [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] グリシネート・塩酸塩

実施例 2 で製造した化合物 (510 mg) およびエチル グリシネート (190 mg) のジメチルホルムアミド (10 mL) - 酢酸 (1 mL) 溶液に、  
10 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (345 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、常法に従って塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (583 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) 。

15

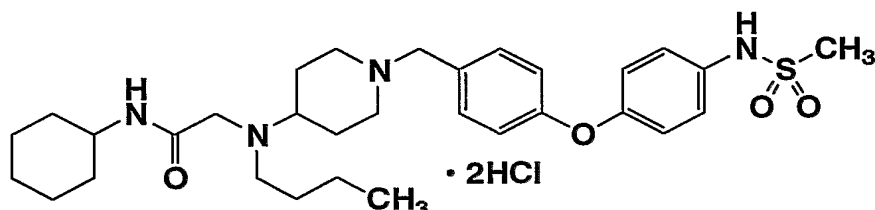
実施例 39 : N-ブチル-N- [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] グリシン

実施例 38 で製造した化合物の塩酸塩 (303 mg) のジメチルホルムアミド (6 mL) - 酢酸 (0.6 mL) 溶液に、ブタナール (56.2  $\mu$ L) を加え、  
20 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (144 mg) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。  
得られた化合物 (179.2 mg) のエタノール (15 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.91 mL) を加えて 40 °C で 12 時間攪拌した。反応溶液  
25 を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール

= 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) 。

実施例 40 : N2-ブチル-N1-シクロヘキシル-N2-[1-(4-{4-  
5 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-  
-イル] グリシンアミド・2塩酸塩



実施例 39 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、  
シクロヘキシルアミン (41.7  $\mu$ L)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ  
10 プロピル)-カルボジイミド 塩酸塩 (87.2 mg) および 1-ヒドロキシ-7-  
-アザベンゾトリアゾール (61.9 mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反  
応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精  
製し、常法に従って塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物 (41.4  
mg) を得た。

15 T L C : R f 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.48 (m, 7H), 1.58-1.94 (m, 7H),  
2.08-2.38 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.35 (m, 4H), 3.56-4.15 (m, 6H), 4.31 (s, 2H),  
7.00-7.08 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.55 (brd, J = 8.7 Hz, 2H)。

20 参考例 16 : 1-(2-クロロピリミジン-4-イル) アゼパン

2, 4-ジクロロピリミジン (25 g) のトリエチルアミン (47 mL)  
-テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、0℃にてアゼパン (17 g)  
を加えた。室温に戻し、1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：5→1：2）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（7.25 g）を得た。

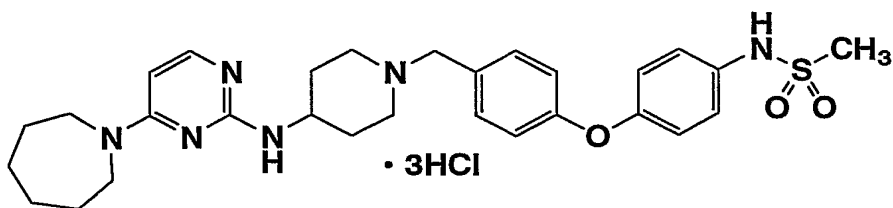
- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.43（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.57 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H)。

参考例 17 : 4-アゼパネー1-イル-N-ピペリジネー4-イルピリミジ  
10 ン-2-アミン・3塩酸塩

- 参考例 16 で製造した化合物（500 mg）と 1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンの混合物を 125℃で6時間攪拌した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル  
15 カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→0：1）にて精製した。得られた化合物の酢酸エチル（1 mL）溶液に、4 N塩酸／酢酸エチル溶液（4 mL）を加え、1時間半室温にて攪拌した。反応溶液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（290 mg）を得た。

- TLC : R<sub>f</sub> 0.23（ジクロロメタン：メタノール：酢酸＝5：1：0.1）；  
20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.59-1.61 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 6H), 2.22-2.27 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

- 実施例 41 : N- {4- [4- ( {4- [ (4-アゼパネー1-イルピリミ  
25 ジン-2-イル) アミノ] ピペリジネー1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド・3塩酸塩



4-ヒドロキシピペリジンの代わりに参考例 17 で製造した化合物を用いて実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物 (159mg) を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.61-1.62 (m, 4H), 1.83-1.98 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

10

実施例 41 (1) : N- { 4 - [ 4 - ( { 3 - [ ( 4 - アゼパン - 1 - イルピリミジン - 2 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } メチル ) フェノキシ ] フェニル } メタンスルホンアミド ・ 3 塩酸塩

15 1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンの代わりに 1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノピペリジンを用いて、参考例 17 → 実施例 37 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物 (51mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.55-1.80 (m, 9H), 2.00-2.17 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.53-3.86 (m, 7H), 4.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

## [生物学的実施例]

本発明化合物がCCR5拮抗作用を有することは、例えば以下の実験で証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発  
5 現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

## 10 生物学的実施例1：RANTESとCCR5の結合に対する阻害実験

## (1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1：5' -AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配  
15 列番号1) およびhCCR5XbaI-R1：5' -AGCTAGTCTAGAGTGCACAACTCTGACTGGGTCAACA-3' (配列番号2) は、GenBank U54994 の配列に基き設計した。

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応(95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分]×35回)  
20 を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

## 25 (2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清(10%)、ペニシリン(50U

／m l)、ストレプトマイシン (50 mg／m l) 含有) を用いて培養した。

また、形質導入した細胞は、上記にブラストサイジン (5 mg／m l) を添加し、培養した。

### (3) CHO細胞への形質導入

- 5     DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg／m lのブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

### (4) RANTESとCCR5の結合 (RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

- 10     樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5／CHO細胞) を、Ham's F-12 培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに  $3.0 \times 10^6$  細胞／穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5  $\mu$ M)、Probenecid (2.5 mM) およびHEPES (20 mM; pH7.4) 含有) を80  $\mu$ l／穴添加し、遮光
- 15     状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks／HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100  $\mu$ l／穴添加した。この Fura-2AM を取り込んだCCR5／CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks／HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度10 nM添加した。
- 20     ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

E<sub>c</sub> : RANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値、

- 25     E<sub>a</sub> : 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測

定値。

その結果、本発明化合物は、 $10\mu\text{M}$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例5(2)で製造した化合物は、 $\text{IC}_{50}$ 値が $0.077\mu\text{M}$ であった。

5 生物学の実施例2：ヒトCCR5発現細胞(hCCR5-Ba/F3細胞)の遊走試験

(1) ヒトCCR5発現細胞の樹立

(1-A) ヒトCCR5遺伝子の単離

前記実施例1のヒトCCR5遺伝子の単離に記載の方法によって行った。

10 (1-B) Ba/F3細胞の培養

Ba/F3細胞は抗生剤(Antibiotic-Antimycotic)(終濃度：ペニシリンGナトリウム( $100\text{U}/\text{mL}$ )、硫酸ストレプトマイシン( $100\mu\text{g}/\text{mL}$ )、アンフォテリシンB( $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ ))(Gibco BRL)、ウシ胎児血清(FBS)(10%)、2-メルカプトエタノール( $55\mu\text{M}$ )、マウスインターロイキン3(IL-3)( $5\text{ng}/\text{mL}$ )(Pepro Tech、Inc)含有RPMI-1640培地(Gibco BRL)を用い、炭酸ガスインキュベーター内(温度： $37^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$ 濃度：5%、湿度：95%)で静置培養した。外来遺伝子安定過剰発現細胞の培養には上記培地に終濃度 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ になるようにブラストサイジン(Kaken pharmaceutical)を添加した。

20 (1-C) Ba/F3細胞への形質導入

ヒトCCR5発現用プラスミド(pEF-BOS-bsr/hCCR5)をAat IIで消化し、直鎖化した。直鎖化したプラスミドをQIA quick PCR Purification Kit(QIAGEN)を用いて精製した後、エレクトロポレーション(Gene Pulser(BIO RAD)  $960\mu\text{F}/250\text{V}$ )によりBa/F3細胞に導入した。細胞は96ウェル培養プレートに1000、100、10 cells/ $100\mu\text{L}$ /ウェルの密度で播種し、  
25 48時間後、終濃度 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ になるようにブラストサイジンを添加し

て、ブラストサイジン耐性株をクローニングし、導入した外来遺伝子を発現する安定過剰発現クローン（hCCR5-Ba/F3細胞）を樹立した。

#### （1-D）CCR5発現解析

前記（1-C）に記載の方法によって得られたクローンにおけるヒトCCR5発現強度を、細胞をフルオレセインイソチオシアネート（fluorescein isothiocyanate）（FITC）標識抗ヒトCCR5抗体（BD Pharmingen）によって検出し、FACS<sub>ort</sub>（商品名、ベクトン・ディッキンソン社製）を用いて測定し、解析を行った。なお、アイソタイプコントロール抗体として、FITC標識マウスIgG2 $\alpha$ （BD Pharmingen）を使用した。

#### 10 （2）細胞遊走試験

ヒトCCR5を発現したBa/F3細胞のRANTES、MIP-1 $\alpha$ またはMIP-1 $\beta$ に対する遊走能におよぼす試験化合物の影響を調べた。まず、ChemoTx 96 well plate（Neuro Probe）の下室に0または3 nMのケモカイン（RANTES、MIP-1 $\alpha$ またはMIP-1 $\beta$ ）含有培地0.3 mLをそれぞれ加えた。次に、フィルター（pore size 5  $\mu$ m）をセットし、その上にあらかじめ調製しておいた試験物質とCCR5-Ba/F3細胞の混合液（ $1 \times 10^5$  cells/well）を65  $\mu$ Lずつ添加した。このときに添加した試験物質は、フィルター上での終濃度が0、0.01、0.03、0.1または0.3  $\mu$ Mとなるように0.1% DMSO含有培地で希釈して調製した。これらの細胞をCO<sub>2</sub>インキュベーター（37°C，5% CO<sub>2</sub>，相対湿度95%）内で3時間培養した後、フィルター上の培地と未遊走細胞を除去した。さらに、フィルターをはずしてから、マイクロプレートを遠心（1,500 rpm，10 min，RT）し、デカンテーションにて上清を除去した。マイクロプレート上の細胞を100  $\mu$ Lのリン酸緩衝溶液（PBS）に懸濁し、その1/10をさらに90  $\mu$ LのPBSで希釈して発光測定用ホワイトプレートに移し、遊走細胞数の測定サンプルとした（最終100  $\mu$ L/well）。



次に、あらかじめ室温で調製しておいた CellTiter-Glo Reagent (商品名, Promega) を上記遊走細胞数測定サンプルに添加 (100  $\mu$ L/well) し、ゆるやかに混和 (IKA-SCHUTTLER MTS4 で 300 rpm, 2 min) して細胞溶解後、室温で 10 分インキュベートし、wallac ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER (商品名, Perkin Elmer) で発光を測定 (カウント/秒で検出) した。

ケモカイン濃度 0 nmol/L のときの遊走細胞数 (自然落下細胞数) をバックグラウンドとし、0.1% DMSO コントロール群に対する試験化合物の阻害率を算出した。

10 試験化合物の遊走阻害率 (%) は以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

$E_c$  : 0.1% DMSO 添加時の発光測定値 - 自然落下細胞による発光測定値、

$E_a$  : 試験化合物添加時の発光測定値 - 自然落下細胞による発光測定値。

[結果]

15 実施例 23 (126) で製造した化合物は RANTES に対して、10 および 30  $\mu$ M の濃度で、それぞれ 42% および 77% の細胞遊走阻害率を示した。

製剤例 1 :

20 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩 ..... 5.0 g

25 ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ..... 0.2 g

- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）…………… 0.1 g
- ・微結晶セルロース…………… 4.7 g

## 製剤例 2：

- 5     以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩…………… 2.0 g
- ・マンニトール…………… 20 g
- ・蒸留水…………… 500 ml

## 製剤例 3：

- 15     以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ N-ブチル-N-[1-(4-{4-[(メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩…………… 100 g
- 20   ・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）…………… 20.0 g
- ・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）…………… 10.0 g
- ・微結晶セルロース…………… 870 g

## 製剤例 4：

- 25     以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20

mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

・ N-ブチル-N- [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] シクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩 200 g

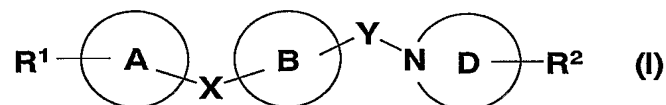
5	・マンニトール	..... 2 k g
	・蒸留水	..... 5 0 L

## 産業上の利用可能性

一般式（I）で示される本発明化合物は、CCR5受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患（喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等）、免疫疾患（自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等）、ヒト免疫不全ウイルス感染症（後天性免疫不全症候群等）、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。したがって、CCR5拮抗薬は医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 $R^1$ は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、 $R^2$ は(1)水素原子、(2)
- 10 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)  
 $=N-OR^6$  ( $R^6$ は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)
- 15 で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

2.  $R^1$ が保護されていてもよい酸性基である請求の範囲1記載の化合物。

3. 酸性基がカルボキシ、またはスルホンアミドである請求の範囲2記載  
 20 の化合物。

4. XおよびYがそれぞれ独立して、結合手、または(1) $-CR^7R^8-$ 、  
 (2) $-NR^9-$ 、(3) $-CO-$ 、(4) $-O-$ 、(5) $-S-$ 、(6) $-SO-$ 、  
 (7) $-SO_2-$ 、(8) $-C(=N-OR^{10})-$  (式中、 $R^7$ およ

び $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1－4 アルキル、 $-OR^{11}$ 、またはフェニルを表わし、 $R^9$ は、水素原子、C 1～4 アルキル、またはフェニルを表わし、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) から選ばれる 2 価基である請求の範囲 1 記載の化合物。

5

5. X が結合手、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である請求の範囲 4 記載の化合物。

6. Y が C 1～3 アルキレンである請求の範囲 1 記載の化合物。

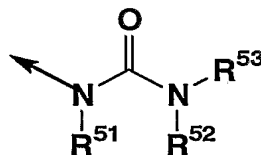
10

7. 環 D が、さらに置換基を有していてもよい 5～10 員含窒素複素環である請求の範囲 1 記載の化合物。

8. 環 A および環 B が、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい 5～10 員同素環または複素環である請求の範囲 1 記載の化合物。

9. 環 A および環 B が、同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい 5～6 員芳香族環である請求の範囲 1 記載の化合物。

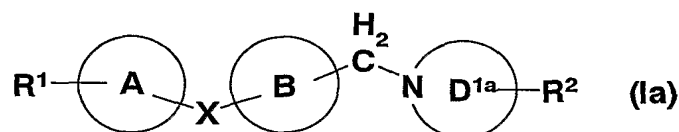
20 10.  $R^2$  が



(式中、矢印は環 D との結合位置を表わし、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$  および  $R^{53}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) 置換基を有していてもよい 3～15 員複素環基、(4) 置換基を有し

ていてもよいC 1～4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

# 5 11. 一般式 (Ia)



(式中、環D<sup>1a</sup>は置換基を有していてもよいピペリジンまたはピペラジンを表わし、その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物。

10

12. (1) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(2) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(3) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミド、

(4) N-[4-(4-{[4-(ブチル{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル}フェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド、

(5) 3-[(ブチル[1-(4-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ]カルボニル]アミノ]

ベンズアミド、

(6) N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (フェニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミド、

5 (7) 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ] -2-フルオロベンズアミド、

(8) 5- [ ( {ブチル [1- (4- {4- [ (メチルスルホニル) アミノ] フェノキシ} ベンジル) ピペリジン-4-イル] アミノ} カルボニル) アミノ]

10 -2, 4-ジフルオロベンズアミド、

(9) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-シアノ-4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド、および

(10) N- [4- (4- { [4- (ブチル { [ (3-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] カルボニル} アミノ) ピペリジン-1-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミドおよび N- {4- [4- ( {4- [ { [ (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニル} (1, 3-チアゾール-4-イルメチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メチル) フェノキシ] フェニル} メタンスルホンアミドからなる群から選ばれる請求の範囲1記載の化合物。

20

13. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなるCCR5制御剤。

14. CCR5拮抗剤である請求の範囲13記載のCCR5制御剤。

25

15. CCR5が関与する疾患の治療および/または予防剤である請求の

範囲 1 3 記載の C C R 5 制御剤。

1 6 . C C R 5 が関与する疾患がヒト免疫不全ウイルス感染症である請求の範囲 1 5 記載の C C R 5 制御剤。

5

1 7 . ヒト免疫不全ウイルス感染症が後天性免疫不全症候群である請求の範囲 1 6 記載の C C R 5 制御剤。

1 8 . C C R 5 が関与する疾患が免疫疾患である請求の範囲 1 5 記載の C  
10 C R 5 制御剤。

1 9 . 免疫疾患が移植臓器拒絶反応である請求の範囲 1 8 記載の C C R 5 制御剤。

15 2 0 . C C R 5 が関与する疾患が炎症性疾患である請求の範囲 1 5 記載の C C R 5 制御剤。

2 1 . 炎症性疾患が喘息である請求の範囲 2 0 記載の C C R 5 制御剤。

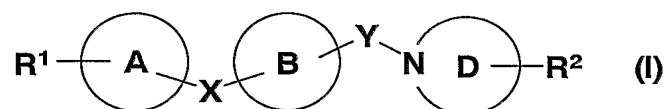
20 2 2 . 請求の範囲 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる、ヒト免疫不全ウイルス感染症、免疫疾患または炎症性疾患予防および／または治療剤。

2 3 . 請求の範囲 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩または  
25 その溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。



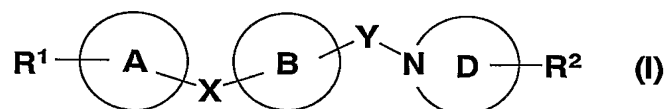
24. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグと逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR4拮抗薬、フュージョン阻害薬、HIV-1の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1のワクチンから選択される1種または2種以上の薬とを組み合わせる医療。

25. 一般式(I)



- 10 (式中、 $R^1$ は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1~3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3~15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3~15員含窒素複素環を表わし、 $R^2$ は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3~15員複素環基、または(8) $=N-OR^6$ ( $R^6$ は、水素原子またはC1~4アルキルを表わす。)を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、
- 15 またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5が関与する疾患の治療または予防方法。

26. CCR5が関与する疾患の予防および/または治療剤を製造するための、一般式(I)



(式中、 $R^1$ は水素原子、または保護されていてもよい酸性基であり、XおよびYはそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表わし、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表わし、 $R^2$ は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)  
 5  $=N-OR^6$  ( $R^6$ は、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

配 列 表

SEQUENCE LISTING

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Heterocyclic ring having nitrogen atom derivatives and medicament  
containing the derivative as active ingredient

<130> ONF-4932PCT

<150> JP 2003-070347

<151> 2003-03-14

<150> JP 2003-385683

<151> 2003-11-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer  
hCCR5XbaI

<400> 1

agctagtcta gatcggttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Reverse primer  
hCCR5XbaI

<400> 2

agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca

37

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K31/403, 31/445, 31/4468, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K31/403, 31/445, 31/4468, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN/CAS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-518505 A (SmithKline Beecham Corp.), 16 October, 2001 (16.10.01), Claims & WO 99/01127 A1 & ZA 9805542 A & AU 9883813 A & EP 1001766 A1 & BR 9810758 A & NO 9906490 A & US 6515027 B1	1, 4-9, 10, 11, 13-24, 26 12
X	JP 4-356462 A (The Du Pont Merck Pharmaceutical Co.), 10 December, 1992 (10.12.92), Example 45 & EP 449187 A2 & US 5169855 A & CA 2038692 A	1, 4-9, 11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 May, 2004 (17.05.04)		Date of mailing of the international search report 01 June, 2004 (01.06.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000128782 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 May, 2000 (09.05.00), & WO 99/32100 A2 & CA 2304959 A & AU 9916831 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6096780 A & US 6376536 B1 & NO 2000003179 A & US 6268354 B1	1-5, 7-9
P, X	WO 04/026873 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 April, 2004 (01.04.04), (Family: none) See compound RN:676450-16-1	1-24, 26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

**Box No. 1** Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item I.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material



a sequence listing



table(s) related to the sequence listing

b. format of material



in written format



in computer readable form

c. time of filing/furnishing



contained in the international application as filed



filed together with the international application in computer readable form



furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention in claim 25 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003333

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545/ 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545/ 31/4709, 31/495,  
31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00,  
A61P11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## Continuation of "continuation of first sheet(2)"

Although the claimed general formula (I) involves a great number of compounds in the scope thereof, only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

This report was made by referring the scope of the compounds represented by the general formula (I) mainly as to those corresponding to specific compounds as set forth in claim 12 and thus complete search was made exclusively on the compounds as set forth in claim 12.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

INT C17 C07D 211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495, 31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00 A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

INT C17 C07D 211/46, 211/74, 211/58, 211/62, 211/32, 211/66, 211/22, 211/34, 211/72, 241/04, 401/04, 401/06, 401/10, 401/14, 405/12, 409/12, 413/12, 487/08, A61K 31/403, 31/445, 31/4468, 31/45, 31/453, 31/4535, 31/454, 31/4545, 31/4709, 31/495, 31/496, 31/497, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/55, 45/00 A61P 11/06, 29/00, 31/18, 37/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN/CAS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-518505 A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 2001. 10. 16 特許請求の範囲、参照	1, 4-9, 10, 11, 13-24, 26
A	& WO 99/01127 A1 & ZA 9805542 A & AU 9883813 A & EP 1001766 A1 & BR 9810758 A & NO 9906490 A & US 6515027 B1	12
X	JP 4-356462 A (ザ・デュポン・メルク・ファーマシユティカル・カンパニー) 1992. 12. 10 実施例 4 5 参照 & EP 449187 A2 & US 5169855 A & CA 2038692 A	1, 4-9, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 05. 2004

国際調査報告の発送日

01. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 P

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000128782 A2 (武田薬品工業株式会社) 2000.05.09 & WO 99/32100 A2 & CA 2304959 A & AU 9916831 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6096780 A & US 6376536 B1 & NO 2000003179 A & US 6268354 B1	1-5, 7-9
P X	WO 04/026873 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004.04.01 (ファミリーなし) RN:676450-16-1の化合物、参照	1-24, 26

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明である。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄 スクレオチド又はアミノ酸配列 (第 1 ページの 1. b の続き)

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なスクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ

☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット

☒ 書面

☐ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期

☒ 出願時の国際出願に含まれる

☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

請求の範囲の一般式 (I) には非常に広範な化合物が包含されるものであるが、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、そのうちのごくわずかな部分にすぎない。

本報告は、主に、一般式 (I) で示される化合物の範囲を請求項12に記載されている具体的な化合物に対応するものとして作成されており、請求項12を除き、完全なサーチは行っていない。